

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 vial sisaldab 1,4 ml süstelahust, milles sisaldub 3,5 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

1 vial sisaldab 2,8 ml süstelahust, milles sisaldub 7 mg bortesomiibi (mannitooli boorestrina).

INN. *Bortezomibum*

Subkutaanses süsteks ei ole vaja lahjendada.

1 ml subkutaanset süstelahust sisaldab 2,5 mg bortesomiibi.

Intravenooskes süsteks on vaja lahjendada.

Pärast lahjendamist sisaldab 1 ml intravenooset süstelahust 1 mg bortesomiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Läbipaistev ja värvitu või helekollane lahus pH-väärtusega 4,0...6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Bortesomiib on näidustatud monoterapiiana või kombinatsioonis pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini või deksametasooniga progresseeruva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt ühte eelnevat raviskeemi ning kellele on juba tehtud vereloome tüvirakkude siirdamine või see on vastunäidustatud.

Bortesomiib kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga on näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoterapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoterapia koos vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Bortesomiib kombinatsioonis rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga on näidustatud raviks eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bortezomib STADA ravi peab alustama vähipatsientide ravi kogemusega arsti järelevalve all, kuid Bortezomib STADA't tohib manustada ka kemoterapeutiliste ainete kasutamise kogemusega tervishoiutöötaja. Bortezomib STADA't tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja (vt lõik 6.6).

Annustamine progresseeruva hulгимüeloomi ravis (patsiendid, kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt ühel korral)

Monoteraapia

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus manustatakse subkutaanse süstena ning, pärast lahendamist, ka intravenoosse süstena soovitatavas annuses, mis on 1,3 mg/m² kehapinna kohta kaks korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Patsientidele on soovitatav teostada 2 ravikuuri bortesomiibiga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Nende patsientide puhul, kellel saavutatakse ravivastus, kuid mitte täielik remissioon, on soovitatav läbi viia kokku 8 bortesomiibi ravikuuri. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamisel monoteraapia korral

Bortesomiibiga ravi tuleb katkestada mis tahes 3. raskusastme mittehematoloogiliste või mis tahes 4. raskusastme hematoloogiliste toksilisusnähtude ilmnemisel, välja arvatud neuropaatia, nagu allpool näidatud (vt ka lõik 4.4). Toksilisuse sümptomite lahenemisel võib ravi jätkata, vähendades annust 25% võrra (annuselt 1,3 g/m² kuni 1,0 mg/m²-ni; annuselt 1,0 mg/m² kuni 0,7 mg/m²-ni). Kui toksilisuse nähud ei taandu või tekivad madalaima annuse kasutamisel uuesti, tuleb kaaluda bortesomiibiga ravi lõpetamist, välja arvatud juhtudel, kui ravist saadav kasu on selgelt suurem kaasuvast riskist.

Neuropaatiline valu ja/või perifeerne neuropaatia

Bortesomiibi raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb patsientide annust kohandada tabeli 1 järgi (vt lõik 4.4). Patsientidel, kellel esines juba ravieelselt raske neuropaatia, võib bortesomiibiga ravi alustada vaid pärast hoolikat riski/kasu hindamist.

Tabel 1: Soovitatav annustamise kohandamine bortesomiibi raviga seotud neuropaatia esinemisel*

Neuropaatia raskusaste	Annuse kohandamine
1. aste (asümptomaatiline; süvakõõlusreflekside kadu või paresteesia), valu ega funktsioonihäireid ei esine	Ei
1. aste koos kaasuva valuga või 2. aste (mõõdukad sümptomid; piiratud instrumentaalsed igapäevased tegevused (<i>Activities of Daily Living, ADL</i> **))	Vähendada bortesomiibi annust kuni 1,0 mg/m ² -ni või Muuta bortesomiibi raviskeemi 1,3 mg/m ² -ni üks kord nädalas
2. aste koos kaasuva valuga või 3. aste (rasked sümptomid; piiratud enesehoolduse ADL***)	Katkestada bortesomiibiga ravi kuni toksilisuse nähtude taandumiseni. Siis taasalustada bortesomiibiga ravi, vähendades annust kuni 0,7 mg/m ² -ni üks kord nädalas
4. aste (eluohtlikud tagajärjed; näidustatud on kiire sekkumine) ja/või raske autonoomne neuropaatia.	Lõpetada bortesomiibi ravi

* Põhineb annustamise kohandamisel hulгимüeloomi II ja III faasi uuringutes ja turuletulekujärgsel kogemusel. Astmete liigitus põhineb NCI üldistel toksilisuse kriteeriumidel CTCAE v 4.0.

** Instrumentaalne ADL: siia alla kuuluvad söögivalmistamine, riiete või toidukaupade ostmine, telefoni kasutamine, sularahaga arveldamine jne.

*** Enesehoolduse ADL: siia kuuluvad pesemine, riietumine ja lahtiriietumine, söömine, tualeti kasutamine, ravimite võtmine ja mitte voodihaige olemine.

Kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubiiniga

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus manustatakse subkutaanse süstena ja, pärast lahendamist, ka intravenoosse süstena soovitatavas annuses, mis on 1,3 mg/m² kehapinna kohta kaks korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravikuuriks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi. Pegüleeritud liposomaalne doksorubiin manustatakse annuses 30 mg/m² bortesomiibi ravitsükli 4. päeval 1-tunnise intravenoosse infusioonina, mis manustatakse pärast bortesomiibi süstimist. Sellist kombineeritud ravi võib teha kuni 8 tsükli tingimusel, et patsient talub ravi ning haigus ei ole progresseerunud. Täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel jätkatakse ravi vähemalt 2 tsükli pärast

täieliku ravivastuse esimesi tunnuseid, isegi juhul, kui selleks tuleb teha rohkem kui 8 ravitsükli. Ka neil patsientidel, kellel pärast 8 ravitsükli paraproteiini taseme langus jätkub, jätkatakse ravi, kuni see on talutav ning säilib ravivastus.

Lisainfot pegüleeritud liposomaalse doksorubiini kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kombinatsioon deksametasooniga

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus manustatakse subkutaanse süstena ning, pärast lahendamist, ka intravenoosse süstena soovitatavas annuses, mis on 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi. Deksametasooni annus 20 mg manustatakse suukaudselt bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval.

Patsientidel, kellel pärast 4. tsükli sellist kombineeritud ravi on saavutatud ravivastus või haiguse stabiliseerumine, jätkatakse sama kombinatsiooni manustamist veel maksimaalselt 4 täiendava tsükli jooksul.

Lisainfot deksametasooni kohta leiate vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Annuste kohandamised kombineeritud ravi korral progresseeruva hulgemüeloomiga patsientidel

Kombineeritud ravi korral toimub bortesomiibi annuste kohandamine vastavalt annuse muutmise juhiste, mida on kirjeldatud eespool monoteerapia lõigus.

Annustamine eelnevalt ravimata hulgemüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon

Kombinatsioonravi melfalaani ja prednisooniga

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus manustatakse subkutaanse süstena ja, pärast lahendamist, ka intravenoosse süstena kombinatsioonis suukaudse melfalaani ja suukaudse prednisooniga, nagu on näidatud tabelis 2. Ravitsükli pikkuseks on 6 nädalat. Tsüklite 1...4 jooksul manustatakse bortesomiibi kaks korda nädalas, 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. ja 32. päeval. Tsüklite 5...9 jooksul manustatakse bortesomiibi üks kord nädalas, 1., 8., 22. ja 29. päeval. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Nii melfalaan kui ka prednisoon tuleb manustada suukaudselt iga bortesomiibi ravitsükli esimese nädala 1., 2., 3. ja 4. päeval.

Sellist kombineeritud ravi manustatakse üheksa ravitsükli.

Tabel 2: Soovitatav bortesomiibi annustamine kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga

Bortesomiib kaks korda nädalas (tsüklid 1...4)												
Nädal	1				2		3	4		5		6
Bo (1,3 mg/m ²)	1. päev	--	--	4. päev	8. päev	11. päev	ravi- vaba	22. päev	25. päev	29. päev	32. päev	ravi- vaba
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--	--	ravi- vaba	--	--	--	--	ravi- vaba

Bortesomiib üks kord nädalas (tsüklid 5...9)										
Nädal	1				2	3	4	5	6	
Bo (1,3 mg/m ²)	1. päev	--	--	--	8.päev	ravivaba	22.päev	29.päev	ravivaba	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev	--	ravivaba	--	--	ravivaba	

Bo = bortesomiib; M = melfalaan, P = prednisoon.

Annuse kohandamine ravi ajal ja ravi taasalustamine kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga

Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema $\geq 70 \times 10^9/l$ ja absoluutne neutrofiilide arv (*Absolute neutrophil count*, ANC) peab olema $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Mitthematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni.

Tabel 3: Annustamise kohandamine järgnevate bortesomiibi ravitsüklike jooksul kombineeritud ravi korral melfalaani ning prednisooniga

Toksilisus	Annuse kohandamine või edasilükkamine
<p><i>Hematoloogiline toksilisus ravitsükli jooksul</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Kui eelneva ravitsükli jooksul täheldatakse pikaajalist 4. astme neutropeeniat või trombotsütopeeniat või trombotsütopeeniat koos veritsusega 	Kaaluda melfalaani annuse vähendamist 25% järgmise tsükli ajal.
<ul style="list-style-type: none"> Kui trombotsüütide arv bortesomiibi annustamispäeval $\leq 30 \times 10^9/l$ või ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (erinev 1. päevast) 	Bortesomiibiga ravi tuleb edasi lükata
<ul style="list-style-type: none"> Kui mitmed bortesomiibi annused on jäänud ravitsükli jooksul manustamata (≥ 3 annust kaks korda nädalas manustamise korral või ≥ 2 annust üks kord nädalas manustamise korral) 	Bortesomiibi annust tuleb vähendada 1 annuse taseme võrra (annuselt 1,3 mg/m ² annuseni 1 mg/m ² või annuselt 1 mg/m ² annuseni 0,7 mg/m ²)
≥ 3 . astme mittehematoloogiline toksilisus	Bortesomiibi ravi tuleb edasi lükata kuni toksilisuse sümptomite taandumiseni astmeni 1 või raviaelse algtasemeni. Seejärel võib bortesomiibiga ravi uuesti alustada, kasutades üks tase madalamat annust (annuselt 1,3 mg/m ² annusele 1 mg/m ² või annuselt 1 mg/m ² annusele 0,7 mg/m ²). Bortesomiibiga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral kasutada ja/või muuta bortesomiibi annuseid, nagu on näidatud tabelis 1.

Melfalaani ja prednisooni puudutava täiendava informatsiooni saamiseks lugege vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet.

Annustamine eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib hematopoetiliste tüvirakkude transplantatsioon (induksioonravi)

Kombinatsioonravi deksametasooniga

Bortezomib STADA 2,5 mg süstelahus manustatakse subkutaanse ja, pärast lahjendamist, ka intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks.

Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. ja 11. päeval.

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsüklit.

Kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga

Bortezomib STADA 2,5 mg süstelahus manustatakse subkutaanse ja, pärast lahjendamist, ka intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 28-päevase ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval. Sellist 4-nädalast perioodi nimetatakse ravitsüklikuks.

Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Deksametasooni suukaudne annus 40 mg manustatakse bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. ja 11. päeval.

Talidomiidi suukaudne annus 50 mg manustatakse päevadel 1...14 ning hea taluvuse korral suurendatakse annust 100 mg-ni 15...28. päeval ja seejärel võib alates 2. tsüklist annust suurendada veel kuni 200 mg-ni ööpäevas (vt tabel 4).

Sellist kombineeritud ravi manustatakse neli ravitsüklit. Vähemalt osalise ravivastusega patsientidele on soovitatav manustada veel 2 ravitsüklit.

Tabel 4: Annustamine bortesomiibi kombinatsioonravi korral eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele, kellele sobib hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon

Bo+Dx	Tsüklid 1 kuni 4				
	Nädal	1	2	3	
	Bo (1,3 mg/m ²)	1., 4. päev	8., 11. päev	Ravivaba periood	
Dx 40 mg	1, 2, 3, 4. päev	8., 9., 10., 11.päev			
Bo+Dx+T	Tsükkel 1				
	Nädal	1	2	3	4
	Bo (1,3 mg/m ²)	1., 4. päev	8., 11. päev	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 50 mg	Ööpäevas	Ööpäevas	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. päev	8., 9., 10., 11.päev	-	-
	Tsüklid 2 kuni 4 ^b				
	Bo (1,3 mg/m ²)	1., 4. päev	8., 11. päev	Ravivaba periood	Ravivaba periood
	T 200 mg ^a	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas	Ööpäevas
	Dx 40 mg	1., 2., 3., 4. päev	8., 9., 10., 11.päev		

Bo= bortesomiib; Dx=deksametasoon; T=talidomiid

^a Alates 1. tsükli 3. nädalast suurendatakse talidomiidi annust 100 mg-ni, kuid ainult juhul, kui annus 50 mg oli hästi talutav, ja alates 2. tsüklist 200 mg-ni, juhul kui annus 100 mg oli hästi talutav.

^b Patsientidele, kellel pärast 4 ravitsükli on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, manustatakse kuni 6 ravitsükli.

Annuse kohandamine transplantatsiooniks sobivatele patsientidele

Bortesomiibi annuse kohandamisel tuleb järgida monoteraapia puhul kirjeldatud annuse kohandamise juhiseid. Toksilisuse esinemisel tuleb bortesomiibi manustamisel kombinatsioonis teiste kemoterapeutiliste ravimitega lisaks kaaluda nende teiste ravimite annuste vastavat vähendamist, lähtudes ravimi omaduste kokkuvõtetes antud soovistest.

Annustamine eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidele

Kombinatsioonravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooniga (BoR-CAP)

Bortezomib STADA 2,5 mg süstelahus manustatakse subkutaanse ja, pärast lahjendamist, ka intravenoosse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala vältel, 1., 4., 8. ja 11. päeval, millele järgneb 10-päevane puhkeperiood 12...21. päeval. Sellist 3-nädalast perioodi nimetatakse ravitsükliks. Soovitatav on teha kuus bortesomiibi ravitsükli, kuid patsientidele, kelle ravivastus dokumenteeritakse esmakordselt 6. tsükli ajal, võib teha veel kaks bortesomiibi ravitsükli. Bortesomiibi järjestikuste annuste manustamise vahele peab jääma vähemalt 72 tundi.

Järgmised ravimid manustatakse iga bortesomiibi 3-nädalase ravitsükli 1. päeval intravenoosete infusioonidena järgmistes annustes: rituksimab 375 mg/m², tsüklofosfamiid 750 mg/m² ja doksorubiitsiin 50 mg/m².

Prednisooni manustatakse suukaudselt annuses 100 mg/m² iga bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 3., 4. ja 5. päeval.

Annuste kohandamised ravi ajal eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Enne uue ravitsükli alustamist:

- Trombotsüütide arv peab olema $\geq 100\ 000$ rakku/ μ l ja absoluutne neutrofiilide arv (ANC) peab olema ≥ 1500 rakku/ μ l;
- Luuüdi infiltraatidega või põrna sekvestratsiooniga patsientidel peab trombotsüütide arv olema ≥ 75000 rakku/ μ l;
- Hemoglobiin ≥ 8 g/dl;
- Mittehematoloogiline toksilisus peab olema taandunud 1. raskusastmeni või ravieelse algtasemeni.

Bortesomiibi ravi tuleb peatada, kui tekib mis tahes bortesomiibi raviga seotud ≥ 3 . raskusastme mittehematoloogiline toksilisus (välja arvatud neuropaatia) või ≥ 3 . raskusastme hematoloogiline toksilisus (vt ka lõik 4.4). Annuste kohandamise kohta vt tabel 5 allpool.

Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsükli manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist. Kliinilise sobivuse korral tuleb kaaluda trombotsütopeenia ravi trombotsüütide transfusiooniga.

Tabel 5: Raviaegsed annuste kohandamised eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel

Toksilisus	Annuste kohandamine või ravi edasilükkamine
<i>Hematoloogiline toksilisus</i>	
<ul style="list-style-type: none"> ≥ 3. raskusastme neutropeenia palavikuga, 4. raskusastme neutropeenia, mis kestab üle 7 päeva, trombotsüütide hulk < 10000 rakku/μl 	<p>Bortesomiibi ravi tuleb edasi lükata kuni 2 nädala võrra, kuni patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/μl ja trombotsüütide hulk on ≥ 25000 rakku/μl.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kui pärast bortesomiibi ärajätmist toksilisus ei taandu eespool defineeritud tasemeni, siis tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada. Kui toksilisus taandub, st patsiendi ANC on ≥ 750 rakku/μl ja trombotsüütide hulk on ≥ 25000 rakku/μl, võib ravi bortesomiibiga uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt $1,3 \text{ mg/m}^2$ annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni $0,7 \text{ mg/m}^2$).
<ul style="list-style-type: none"> Kui bortesomiibi annustamise päeval (välja arvatud iga tsükli 1. päev) on trombotsüütide hulk < 25000 rakku/μl või ANC < 750 rakku/μl 	Bortesomiibi ravi tuleb edasi lükata
≥ 3 . raskusastme mittehematoloogilised toksilised toimed, mis hinnatakse seotuks bortesomiibi raviga	Bortesomiibi ravi tuleb edasi lükata, kuni toksilisuse sümptomid on leevendunud vähemalt 2. raskusastmeni. Siis võib bortesomiibi ravi uuesti alustada annustega, mida on vähendatud ühe annusetaseme võrra (annuselt $1,3 \text{ mg/m}^2$ annuseni 1 mg/m^2 või annuselt 1 mg/m^2 annuseni $0,7 \text{ mg/m}^2$). Bortesomiibi raviga seotud neuropaatilise valu ja/või perifeerse neuropaatia korral tuleb bortesomiibi ravi peatada ja/või muuta nagu kirjeldatud tabelis 1.

Lisaks tuleb meeles pidada, et kui bortesomiibi manustatakse kombinatsioonis teiste kemoterapeutikumidega, siis tuleb toksilisuse ilmnemisel kaaluda ka nende ravimite annuste vähendamist, nagu soovitatud vastavate preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetes.

Patsientide erirühmad

Eakad

Puuduvad andmed, mis tõendaksid annuse muutmise vajadust üle 65-aastastel hulgimüeloomi või mantelrakulise lümfoomiga patsientidel.

Puuduvad uuringud bortesomiibi kasutamise kohta eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga eakatel patsientidel, kellele sobib suurte annustega kemoteraapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga.

Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi selles populatsioonis.

Uuringus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga patsientidel olid 42,9% bortesomiibi ravi saanud patsientidest vanuses 65...74 aastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 aastat. Mõlemad raviskeemid, nii BoR-CAP kui ka R-CHOP olid ≥ 75 -aastastele patsientidele halvemini talutavad (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada ja neid tuleb ravida soovitatavate annustega. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi alustada bortesomiibi vähendatud annusega 0,7 mg/m² süste kohta esimese ravitsükli jooksul ning patsiendi taluvuse alusel võib kaaluda järgneva annuse suurendamist 1,0 mg/m²-ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m²-ni (vt tabel 6 ning lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 6: Bortesomiibi algannuse soovitatav modifitseerimine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustuse aste*	Bilirubiini tase	SGOT (ASAT) tase	Algannuse modifitseerimine
Kerge	≤1,0 x ULN	>ULN	Ei
	>1,0 x...1,5 x ULN	Iga tase	Ei
Mõõdukas	>1,5 x...3 x ULN	Iga tase	Esimese ravitsükli ajal vähendada bortesomiibi annust 0,7 mg/m ² -ni. Vastavalt patsiendi taluvusele kaaluda järgmiste tsüklite ajal annuse suurendamist 1,0 mg/m ² -ni või annuse täiendavat vähendamist 0,5 mg/m ² -ni.
Raske	>3 x ULN	Iga tase	

Lühendid:

SGOT = seerumi glutamaat-oksalaadikhappe transaminaas; ASAT = aspartaataminotransferaas; ULN (*upper limit of the normal range*) = normi ülemine piirväärtus.

* NCI organpuudulikkuse töögrupi klassifikatsiooni alusel liigitatud maksakahjustus (kerge, mõõdukas, raske).

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens [CrCL] >20 ml/min/1,73 m²) ei mõjuta bortesomiibi farmakokineetikat, mistõttu ei ole neil patsientidel vajalik annust kohandada. On teadmata, kas raske neerukahjustus (CrCL <20 ml/min/1,73 m²) patsientidel, kes ei saa dialüüsravi, mõjutab bortesomiibi farmakokineetikat. Kuna dialüüs võib vähendada bortesomiibi sisaldust, tuleb bortesomiibi manustada pärast dialüüsi protseduuri (vt lõik 5.2).

Lapsed

Bortesomiibi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Bortezomib STADA 2,5 mg süstelahus on saadaval subkutaanseks ja, pärast lahjendamist, ka intravenoosseks manustamiseks mõeldud ravimvormina.

Bortesomiibi manustamisel ei tohi kasutada teistsuguseid manustamisteid. Intratekaalne manustamine on põhjustanud surmajuhtusid.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Intravenoosne süste

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus lahjendatakse esmalt kontsentratsioonini 1 mg/ml (vt lõik 6.6) ning pärast lahjendamist manustatakse 3...5-sekundilise intravenoosse boolussüstena läbi perifeerse või tsentraalse intravenoosse kateetri; sellele järgneb loputus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Bortesomiibi järjestikuste annuste vahe peab olema vähemalt 72 tundi.

Subkutaanne süste

Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus manustatakse subkutaanselt reide (vasemasse või paremasse) või kõhtu (paremale või vasakule poole). Lahus tuleb süstida subkutaanselt 45...90° nurga all. Et süstimine oleks edukas, tuleb süste kohti pidevalt vahetada.

Kui pärast bortesomiibi subkutaanset süstet esineb lokaalseid reaktsioone manustamiskohas, on edaspidi soovitatav kas manustada subkutaanselt madalama kontsentratsiooniga bortesomiibi lahust (1 mg/ml senise 2,5 mg/ml asemel) või minna üle intravenoossele süstele.

Kui bortesomiibi manustatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, siis vaadake juhiseid nende ravimite manustamiseks vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, boori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
Äge difuusne infiltratiivne pulmonaalne ja perikardiaalne haigus.

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, vaadake nende ravimite omaduste kokkuvõtetest täiendavaid vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui bortesomiibi kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega, tuleb enne ravi alustamist bortesomiibiga tutvuda nende ravimite omaduste kokkuvõtetega. Kui kasutatakse talidomiidi, on vajalik pöörata erilist tähelepanu raseduse kindlakstegemisele ja sellest hoidumise nõuetele (vt lõik 4.6).

Intratekaalne manustamine

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhtumeid. Bortezomib STADA 2,5 mg süstelahus on ette nähtud intravenoosseks või subkutaanseks manustamiseks. Bortesomiibi ei tohi manustada intratekaalselt.

Gastrointestinaalne toksilisus

Ravi ajal bortesomiibiga esineb väga sageli gastrointestinaalset toksilisust, sh iiveldust, kõhulahtisust, oksendamist ja kõhukinnisust. Kõhukinnisusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kuna aeg-ajalt on kirjeldatud iileuse teket (vt lõik 4.8).

Hematoloogiline toksilisus

Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli hematoloogilist toksilisust (trombotsütopeenia, neutropeenia ja aneemia). Uuringutes retsidiveerunud hulgimüeloomiga bortesomiibiga ravi saanud patsientidel ja eelnevalt ravimata MRL-ga bortesomiibi ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (BoR-CAP) ravitud patsientidel oli üheks kõige sagedasemaks hematoloogiliseks toksilisuseks mõeldud trombotsütopeenia. Trombotsüütide hulk oli madalaim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus ravieelsele tasemele järgmise tsükli alguseks. Kumulatiivse trombotsütopeenia juhte ei esinenud. Keskmine trombotsüütide hulga mõõdetud alampiir oli ligikaudu 40% trombotsüütide arvust enne ravi alustamist hulgimüeloomi monoterapia uuringutes ja 50% MRL uuringus. Kaugelearenenud müeloomiga patsientidel oli trombotsütopeenia raskusaste seotud ravieelse trombotsüütide arvuga: 90%-l 21-st patsiendist, kelle ravieelne trombotsüütide arv oli <75000/μl, oli trombotsüütide arv uuringu ajal ≤25000/μl, sealhulgas 14% patsientidel oli trombotsüütide arv <10000/μl. Samas oli neil patsientidel, kelle ravieelne trombotsüütide arv oli >75000/μl, oli ainult 14%-l 309-st patsiendist uuringu kestel trombotsüütide arv ≤25000/μl.

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) esines ≥ 3. raskusastme trombotsütopeeniat suurema sagedusega (56,7% versus 5,8%) bortesomiibi ravirühmas (BoR-CAP), võrreldes mitte-bortesomiibi ravirühmaga (rituksimab, tsüklofosfamid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon [R-CHOP]). Mõlemas ravirühmas oli üldine esinemissagedus samasugune iga raskusastme veritsuste puhul (6,3% BoR-CAP rühmas ja 5,0% R-CHOP rühmas) ja ka 3. või suurema raskusastme veritsuste puhul (BoR-CAP: 4 patsienti [1,7%]; R-CHOP: 3 patsienti [1,2%]). Trombotsüütide transfusiooni sai BoR-CAP rühmas 22,5% patsientidest, võrreldes 2,9%-ga R-CHOP rühmas.

Seoses bortesomiibi raviga on teatatud seedetrakti ja intratserebraalsetest veritsustest. Seepärast tuleb enne iga bortesomiibi annust määrata trombotsüütide hulk. Kui trombotsüütide hulk on <25000/μl või

juhul kui kombineeritud ravi korral melfalaani ja prednisooniga on trombotsüütide hulk $\leq 30000/\mu\text{l}$, tuleb ravi bortesomiibiga katkestada (vt lõik 4.2). Ravist saadavat potentsiaalset kasu tuleb hoolikalt kaaluda, võrreldes seda võimalike ohtudega, eriti mööduka kuni raske trombotsütopeenia ja verejooksu riski korral.

Bortesomiibi ravi ajal tuleb teha regulaarselt täisvereanalüüse koos valgeverevalemiga, sh trombotsüütide arvu määramine. Kliinilise vajaduse korral tuleb kaaluda trombotsüütide transfusiooni (vt lõik 4.2).

MRL patsientidel täheldati mööduvat neutropeeniat, mis tsükli vahelisel ajal taandus ning neil ei esinenud kumulatiivset neutropeeniat. Neutrofiilide hulk oli väikseim iga bortesomiibi ravitsükli 11. päeval ja tüüpiliselt taastus algtasemeni järgmiseks ravitsükliks. Uuringus LYM-3002 said toetusravi kolooniat stimuleeriva faktoriga 78% patsientidest BoR-CAP harus ja 61% patsientidest R-CHOP harus. Kuna neutropeenilistel patsientidel on suurem infektsioonide risk, siis tuleb neid jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning kõrvalekallete tekkimisel kohe ravida. Hematoloogilise toksilisuse korral võib vastavalt kohalikule standardpraktikale manustada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid faktoreid. Kui ravitsükli manustamist on tulnud korduvalt edasi lükata, tuleb kaaluda granulotsüütide kolooniaid stimuleerivate faktorite profülaktilist kasutamist (vt lõik 4.2).

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Bortesomiibiga ravi saavatel patsientidel on soovitatav kasutada viirusevastast profülaktikat. III faasi uuringus eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel oli *herpes zoster*'i reaktiveerumise üldine esinemissagedus suurem bortesomiib+melfalaan+prednisoon ravi saanud patsientide seas, võrreldes melfalaan+prednisoon ravi saanutega (vastavalt 14% versus 4%).

MRL patsientidel (uuring LYM-3002) oli *herpes zoster* infektsiooni esinemissagedus BoR-CAP harus 6,7% ja R-CHOP harus 1,2% (vt lõik 4.8).

B-hepatiidi viiruse (Hepatitis B Virus, HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

Bortesomiibi kasutamisel koos rituksimabiga tuleb HBV infektsiooni riskiga patsientidel enne ravi alustamist alati teha HBV sõeluuring. B-hepatiidi kandjaid ja anamneesis B-hepatiidi diagnoosiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni kliiniliste ja laboratoorsete nähtude suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi bortesomiibi ja rituksimabi kombinatsiooniga. Kaaluda tuleb viirusevastast profülaktikat. Rohkem infot vt rituksimabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML)

Bortesomiibiga ravi saanud patsientidel on väga harvadel juhtudel teatatud ebaselge kausaalse seosega John Cunningham'i (JC) viirusinfektsioonist, mis põhjustas PML ja surma. Patsiendid, kelle diagnoositi PML, olid eelnevalt või samaaegselt saanud immunosupressiivset ravi. Enamik PML juhtudest diagnoositi 12 kuu jooksul pärast esimese bortesomiibi annuse manustamist. Patsiente tuleb regulaarselt kontrollida mis tahes uute või süvenenud neuroloogiliste sümptomite ja nähtude suhtes, mis võivad viidata PML-le, arvestades selle võimalusega KNS probleemide diferentsiaaldiagnostikas. Kui kahtlustatakse PML diagnoosi, tuleb patsient suunata PML-le spetsialiseerunud eriarsti juurde ning alustada asjakohaste PML diagnostikavõtete rakendamist. PML diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Perifeerne neuropaatia

Ravi bortesomiibiga põhjustab väga sageli perifeerset neuropaatiat, mis on domineerivalt sensoorset tüüpi. Siiski on teateid ka raske motoorse neuropaatia kohta, mis on esinenud nii koos sensoorse perifeerse neuropaatiaga kui ka eraldi. Perifeerse neuropaatia sagedus suureneb ravi algul ning kõige sagedamini on seda esinenud 5. tsükli ajal

Patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida neuropaatia nähtude suhtes, nagu põletustunne, hüper- või hüpesteesia, paresteesia, ebamugavustunne, neuropaatiline valu või nõrkus.

III faasi uuringus, milles võrreldi intravenoosselt *versus* subkutaanselt manustatud bortesomiibi, oli ≥ 2 . astme perifeersete neuropaatiade esinemissagedus subkutaansete süstete rühmas 24% ja intravenoossete süstete rühmas 41% ($p=0,0124$). ≥ 3 . astme perifeerne neuropaatia esines subkutaansete süstete rühmas

6% patsientidest, võrreldes 16%-ga intravenoosse ravi rühmas ($p=0,0264$). Kõigi astmete perifeersete neuropaatiate esinemissagedus intravenoosselt manustatud bortesomiibi rühmas oli varasemates intravenoosselt manustatud bortesomiibi uuringutes madalam kui uuringus MMY-3021.

Uute perifeersete neuropaatia nähtude ilmnemisel või olemasolevate süvenemisel tuleb antud seisundit neuroloogilisest aspektist hinnata ning vajadusel muuta bortesomiibi annust või manustamisskeemi või minna üle subkutaansele manustamisele (vt lõik 4.2). Neuropaatia leevendamiseks rakendati toetavat ravi ja teisi ravimeetmeid.

Patsientide puhul, kes saavad bortesomiibi kombinatsioonis ravimitega, mis võivad põhjustada neuropaatiat (nt talidomiid), tuleb kaaluda varajast ja regulaarset jälgimist ravist tingitud neuropaatiliste sümptomite suhtes koos neuroloogilise seisundi hindamisega ning vastavalt tulemustele kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Lisaks perifeersele neuropaatiale võib esineda ka autonoomne neuropaatia selliste kõrvaltoimetega, nagu posturaalne hüpotensioon ja raske kõhukinnisus koos iileusega. Teave autonoomse neuropaatia tekkest ja selle seotusest loetletud kõrvaltoimetega on piiratud.

Krambihood

Krambihoogude teket on aeg-ajalt kirjeldatud patsientidel, kel eelnevalt ei ole esinenud krambihooge ega epilepsiat. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kellel esinevad riskifaktorid krambihoogude tekkeks.

Hüpotensioon

Bortesomiibiga ravi ajal on sageli täheldatud ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni. Enamus kõrvaltoimetest on olnud kerge kuni keskmise raskusega ning esinenud kogu ravikuuri ajal. Patsientidel, kellel intravenoosselt süstitava bortesomiibi ravi ajal ilmnes ortostaatiline hüpotensioon, polnud seda enne bortesomiibi ravi kirjeldatud. Enamus patsientidest vajab ortostaatilise hüpotensiooni ravi. Vähestel ortostaatilise hüpotensiooniga patsientidest esines minestamist. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni teke ei olnud akuutselt seotud bortesomiibi boolussüstega. Selle kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole teada, kuigi see võib osaliselt olla seotud autonoomse neuropaatiaga. Autonoomne neuropaatia võib olla seotud bortesomiibiga või võib bortesomiib süvendada juba kaasuvana esinevat häiret, nagu diabeetiline või amüloidne neuropaatia. Ravi ajal tuleb ettevaatusega suhtuda patsientidesse, kelle anamneesis esineb minestamisi teadaolevalt vererõhku langetavate ravimite kasutamisel või kes on dehüdreeritud kõhulahtisuse või oksendamise tõttu. Ortostaatilise/posturaalse hüpotensiooni ravi seisneb muuhulgas antihüpertensiivsete ravimite annuse kohandamises, patsiendi rehüdreerimises või mineralokortikosteroidide ja/või sümptomimeetikumide manustamises. Patsiente tuleb nõustada meditsiinilist abi otsima, kui neil tekib pearinglus, joobnud tunne või minestushoog.

Pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom

Bortesomiibi saavatel patsientidel on teatatud pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) juhtudest. PRES on harvaesinev, tihti pöörduv, kiirelt välja kujunev neuroloogiline seisund, mille puhul võivad esineda krambihood, hüpertensioon, peavalu, letargia, segasus, pimedus ja teised nägemis- ning neuroloogilised häired. Diagnoosi kinnitamiseks kasutatakse aju skaneeringut, eelistatult magnetresonantstomograafiat (MRT). Patsientidel, kellel tekib PRES, tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Südamepuudulikkus

Ravi ajal bortesomiibiga on kirjeldatud ägeda südame paispuudulikkuse teket või süvenemist ja/või vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni taasvähendamist. Vedelikupeetus võib olla soodustav tegur südamepuudulikkuse sümptomite tekkel. Patsiente, kes põevad mõnda südamehaigust või kellel esinevad südamehaiguse riskifaktorid, tuleb hoolikalt jälgida.

Muutused elektrokardiogrammil

Kliinilistes uuringutes on esinenud üksikjuhtudel QT-intervalli pikenemist, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

Kopsufunktsiooni häired

Bortesomiibi saanud patsientidel on harva esinenud teadmata etioloogiaga ägeda difuusse infiltratiivse kopsuhaiguse juhtumeid, nagu pneumoniit, interstitsiaalne pneumoonia, kopsu infiltratsioon ja ägeda respiratoorse distressi sündroom (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (vt lõik 4.8). Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Enne ravi alustamist on soovitatav teha rindkere röntgenpilt, et saada lähteandmed võimalike ravijärgsete kopsumuutuste hindamiseks.

Uute pulmonaalsete sümptomite (sh köha, düspnoe) tekkimisel või olemasolevate sümptomite süvenemisel tuleb koheselt hinnata sümptomaatikat ja rakendada sobiv ravi. Enne ravi jätkamist bortesomiibiga tuleb hinnata kasu/riski suhet.

Kliinilises uuringus manustati kahele (kahest) retsidiveerunud akuutse müelogeense leukeemiaga patsiendile 24 tunni jooksul püsiinfusioonina suures annuses tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas) koos daunorubiitsiini ja bortesomiibiga ning need patsiendid surid ARDS-i tõttu ravi varajases staadiumis. Uuring lõpetati. Seega ei ole taoline spetsiifiline režiim, kus samaaegselt manustatakse enam kui 24 tunni jooksul suures annuses püsiinfusioonina tsütarabiini (2 g/m^2 ööpäevas), soovitatav.

Neerukahjustus

Hulgmüeloomi korral on renaalsed tüsistused sagedased. Neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksakahjustus

Bortesomiib metaboliseerub maksaensüümide vahendusel. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel on ekspositsioon bortesomiibile suurenenud; neid patsiente tuleb ravida bortesomiibi vähendatud annustega ning jälgida hoolikalt toksiliste toimete suhtes (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häired

Harva on esinenud maksapuudulikkuse juhud patsientidel, kes saavad bortesomiibi ja samaaegselt manustatavaid ravimeid ja kelle üldseisund on raske. Lisaks on kirjeldatud järgmisi maksafunktsiooni häireid: maksaensüümide aktiivsuse tõus, hüperbilirubineemia ja hepatiit. Need muutused võivad taanduda ravi katkestamisel bortesomiibiga (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom

Kuna bortesomiib on tsütotoksiline ravim ning võib kiirelt hävitada pahaloomulisi plasmarakke ja MRL rakke, on võimalik tuumori lüüsi sündroomiga seotud tüsistuste teke. Tuumori lüüsi sündroomi risk on suurem patsientidel, kel enne ravi esineb kaugelearenenud kasvaja protsess. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Samaaegselt manustatavad ravimid

Hoolikalt on vaja jälgida patsiente, kellele samaaegselt bortesomiibiga manustatakse tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid. Ettevaatlik tuleb olla bortesomiibi kombineerimisel CYP3A4 või CYP2C19 substraatidega (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt suukaudseid hüpoplükeemilisi ravimeid, on vaja kontrollida, et maksafunktsioon oleks normis ning nende ravimisel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Potentsiaalsed immuunkompleksidega seotud reaktsioonid

Aeg-ajalt on esinenud potentsiaalselt immuunkompleksidega seotud reaktsioone, nagu seerumtõve sarnane reaktsioon, lööbega polüartriit ja proliferatiivne glomerulonefriit. Tõsise reaktsiooni ilmnemisel tuleb ravi bortesomiibiga lõpetada.

Bortezomib STADA sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et bortesomiib on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4 nõrk inhibiitor. Kuna bortesomiib metaboliseerub CYP2D6 vahendusel vaid vähesel määral (7%), siis CYP2D6 ensüümi madala aktiivsuse korral (nn aeglastel metaboliseerijatel) ei suurene eeldatavasti bortesomiibi sisaldus organismis.

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, milles hinnati tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi AUC keskmist suurenemist 35% (CI_{90%} [1,032...1,772]) ja põhines 12 patsiendi andmetel. Seetõttu peab patsiente hoolikalt jälgima, kui bortesomiibi manustatakse koos tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir).

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati tugevatoimelise CYP2C19 inhibiitori omeprasooli toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei täheldatud olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale, uuring põhines 17 patsiendi andmetel.

Ravimite vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näidati 6 patsiendi andmetel bortesomiibi AUC keskmist vähenemist 45%. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada bortesomiibi koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal ja naistepunaürt), sest ravimi toime võib väheneda.

Samas ravimite vastastikuse koostoime uuringus, milles hinnati deksametasooni toimet (nõrgem CYP3A4 indutseerija) bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), ei esinenud 7 patsiendilt saadud andmete alusel olulist toimet bortesomiibi farmakokineetikale.

Ravimite vastastikuse koostoime uuring, mis põhines 21 patsiendi andmetel ja hindas melfalaani-prednisooni toimet bortesomiibi farmakokineetikale (intravenoosselt süstitav), näitas bortesomiibi keskmise AUC suurenemist 17% võrra. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Kliinilistes uuringutes on diabeeti põdevatel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpopglükeemilisi ravimeid, aeg-ajalt ja sageli kirjeldatud hüpo- ja hüperglükeemia teket. Sellistel patsientidel, kes kasutavad suukaudseid hüpopglükeemilisi ravimeid, võib olla bortesomiibiga ravi ajal vajalik hoolikas vere glükoosisisalduse jälgimine ning diabeediravimite annuste kohandamine.

Lapsed

Koostoime-uuringud on teostatud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas nais- ja meespatsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja sellele järgneva 3 kuu vältel.

Rasedus

Kliinilised andmed bortesomiibi kasutamisest raseduse ajal puuduvad. Bortesomiibi teratogeenne potentsiaal ei ole täielikult teada.

Mittekliinilistes uuringutes rottide ja küülikutega ei põhjustanud bortesomiib maksimaalsetes emasloomale talutavates annustes embrüo/loote arenguhäireid. Loomkatseid bortesomiibi toime kohta sünnitusele ja postnataalsele arengule läbi ei viidud (vt lõik 5.3). Bortesomiibi tohib raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi bortesomiibiga. Kui bortesomiibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal, on teda vajalik teavitada võimalikest riskidest lootele.

Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid eluohtlikke sünnidefekte. Talidomiid on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, v.a juhul, kui talidomiidi rasedusest hoidumise programmi kõik tingimused on täidetud. Patsiendid, kes saavad

bortesomiibi kombinatsioonis talidomiidiga, peavad kinni pidama talidomiidi rasedusest hoidumise programmist. Täiendavat teavet vt talidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Imetamine

Ei ole teada, kas bortesomiib eritub rinnapiima. Kuna ravim võib rinnapiimaga toidetavale imikule tõsiseid kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb ravi ajal bortesomiibiga imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Bortesomiibiga ei ole fertiilsuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bortesomiib võib mõjutada mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Bortesomiib võib väga sageli põhjustada väsimust, sageli pearinglust, aeg-ajalt sünnikoopi ning sageli ortostaatilist/posturaalset hüpotensiooni või nägemise ähmaseks muutumist. Seetõttu tuleb patsientidel olla ettevaatlik masinate käsitlemisel või autojuhtimisel ning selliste sümptomite esinemisel ei ole neil soovitatav juhtida autot ega käsitseda masinaid (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal bortesomiibiga on aeg-ajalt teatatud tõsistest kõrvaltoimetest, mille hulka kuuluvad südamepuudulikkus, tuumori lüüsi sündroom, pulmonaalne hüpertensioon, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, äge difuusne infiltratiivne kopsuhaigus ja harvadel juhtudel autonoomne neuropaatia. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks bortesomiibiga ravi ajal on iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, oksendamine, väsimus, pürektsia, trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia, perifeerne neuropaatia (sh sensoorne), peavalu, paresteesia, vähenenud söögiisu, düspnoe, lööve, *herpes zoster* ja müalgia.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Hulgimüeloom

Tabelis 7 on esitatud kõrvaltoimed, mille oli uuringu läbiviijate hinnangul vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos bortesomiibi kasutamisega. Kõrvaltoimed on saadud 5476 patsiendi koondandmetest, kellest 3996 patsienti said raviks bortesomiibi annuses 1,3 mg/m² ja toodud tabelis 7. Kokku manustati bortesomiibi hulgimüeloomi raviks 3974 patsiendile.

Järgnevalt on toodud kõrvaltoimed organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järjekorras. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $<1/1000$); väga harv ($<1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 7 loomisel lähtuti MedDRA versioonist 14.1. Lisatud on ka turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed, mida kliinilistes uuringutes ei esinenud.

Tabel 7: Kõrvaltoimed, mis esinesid bortesomiibiga ravi saanud hulgimüeloomiga patsientidel kliinilistes uuringutes ja kõik turuletulekujärgselt registreeritud kõrvaltoimed, olenemata näidustusest[#]

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	<i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud & silma), kopsupõletik*, <i>Herpes simplex</i> *, seeninfektsioon*
	Aeg-ajalt	Infektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, viirusinfektsioonid*, sepsis (sh septiline šokk)*, bronhopneumoonia, herpesviirusinfektsioon*, herpesmeningoentsefaliit [#] , baktoreemia (sh stafülokokk), odraiva, gripp, tselluliit, instrumendiga seotud infektsioon, nahainfektsioon*, kõrvainfektsioon*, stafülokokkinfektsioon, hambainfektsioon*

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Harv	Meningiit (sh bakteriaalne), Epsteini-Barri viirusinfektsioon, genitaalherpes, tonsilliit, mastoidiit, viirusjärgse kurnatuse sündroom
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Harv	Pahaloomuline kasvaja, plasmotsütaarne leukeemia, neerurakuline kartsinoom, tuumor, fungoidne mükoos, healoomuline kasvaja*
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, neutropeenia*, aneemia*
	Sage	Leukopeenia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*, febrilne neutropeenia, koagulopaatia*, leukotsütoos*, lümfadenopaatia, hemolüütiline aneemia [#]
	Harv	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, trombotsütoos*, hüperviskoossuse sündroom, MK trombotsüütide häire, trombootiline mikroangiopaatia (sh trombotsütopeeniline purpur) [#] , MK verehäire, hemorraagiline diatees, lümfotsütaarne infiltratsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem [#] , ülitundlikkus*
	Harv	Anafülaktiline šokk, amüloidoos, III tüüpi immuunkompleksi poolt vahendatud reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Cushingi sündroom*, hüpertüreoidism*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom
	Harv	Hüpotüreoidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon, hüpokaleemia*, hüponatreemia*, vere glükoosisisalduse kõrvalekalded*, hüpokaltseemia*, ensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom, kasvupeetus*, hüpomagneseemia*, hüpofosfateemia*, hüperkaleemia*, hüperkaltseemia*, hüpernatreemia*, kusihappe sisalduse kõrvalekalded*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus
	Harv	Hüpermagneseemia*, atsidoos, elektrolüütide tasakaalu häired*, tursed, hüpokloreemia*, hüповoleemia, hüperkloreemia*, hüperfosfateemia*, metaboolne häire, B-vitamiini kompleksi puudus, B ₁₂ -vitamiini puudus, podagra, söögiisu suurenemine, alkoholitalumatus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Meeleolu häired ja kõrvalekalded*, ärevushäire*, unehäired ja kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Vaimne häire*, hallutsinatsioonid*, psühhoosiline häire*, segasus*, rahutus
	Harv	Suitsiidimõtted*, kohandumishäire, deliirium, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Neuropaatiad*, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Motoorne neuropaatia*, teadvuskadu (sh minestus), peeringlus*, düsgeusia*, letargia, peavalu*
	Aeg-ajalt	Treemor, perifeerne sensorimotoorne neuropaatia, düskineesia*, tserebellaarsed koordinaatsiooni- ja tasakaaluhäired*, mälukaotus (v.a dementsus)*, entsefalopaatia*, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom [#] , neurotoksilisus, krambivalmidus*, postherpeetiline neuralgia, kõnehäire*, rahutute jalgade sündroom, migreen, ishias, tähelepanuhäire, ebanormaalsed refleksid*, parosmia
	Harv	Ajuverejooks*, intrakraniaalne hemorraagia (sh

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		subarahnoidaalne)*, ajuturse, transitoorse isheemia hoog, kooma, autonoomse närvisüsteemi tasakaalu häire, autonoomne neuropaatia, kraniaalnärvi halvatus*, paralüüs*, parees*, presüinkoop, ajutüve sündroom, tserebrovaskulaarne häire, närvijuure kahjustus, psühhomotoorne hüperaktiivsus, seljaaju kompressioon, MK kognitiivne häire, motoorse funktsiooni häire, MK närvisüsteemi häire, radikuliit, süljevool, hüpotoonia, Guillain-Barré sündroom#, demüeliniseeriv polüneuropaatia#
Silma kahjustused	Sage	Silma turse*, nägemishäired*, konjunktiviit*
	Aeg-ajalt	Silma verejooks*, silmalau infektsioon*, rahetera#, blefariit#, silmapõletik*, diploopia, kuivsilmsus*, silmääritus*, silmavalu, suurenenud pisaravool, eritis silmast
	Harv	Sarvkesta kahjustus*, eksoftalmia, retiniit, skotoomid, MK silmakahjustus (sh silmalau), omandatud dakrüoadeniit, fotofoobia, fotopsia, optiline neuropaatia#, nägemiskahjustus erinevas astmes (kuni pimeduseni)*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Peapööritus*
	Aeg-ajalt	Düsakuusia (sh tinnitus)*, kuulmislangu (kuni kurtuseni, k.a.), ebamugavustunne kõrvas*
	Harv	Kõrva verejooks, vestibulaarne neuronit, MK kõrva kahjustus
Südame häired	Aeg-ajalt	Südame tamponaad#, kardiopulmonaarne seiskus*, südame fibrillatsioon (sh atriaalne), südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese puudulikkus)*, arütmia*, tahhükardia*, palpitatsioonid, stenokardia, perikardiit (sh perikardi efusioon)*, kardiomüopaatia*, ventrikulaarne funktsioonihäire*, bradükardia
	Harv	Kodade laperdus, müokardiinfarkt*, atrioventrikulaarne blokaad*, kardiovaskulaarne häire (nt kardiogeenne šokk), <i>torsade de pointes</i> , ebastabiilne stenokardia, südameklapirikked*, pärgarterite puudulikkus, siinuseseiskus
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon*, ortostaatiline hüpotensioon, hüpertensioon*
	Aeg-ajalt	Tserebrovaskulaarne tüsistus#, süvaveenitromboos*, hemorraagia*, tromboflebiit (sh pindmine), vereringe kollaps (sh hüpovoleemiline šokk), flebiit, nahaõhetus*, hematoom (sh perirenaalne)*, perifeersed vereringehäired*, vaskuliit, hüperemia (sh silmades)*
	Harv	Perifeerne emboolia, lümfödeem, kahvatus, erütromelalgia, vasodilatatsioon, veeni värvuse muutus, venoosne puudulikkus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, ninaverejooks, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, köha*
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, pleuraefusioon, kopsuturse (sh akuutne), kopsu alveolaarne hemorraagia#, bronhospasm, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus*, hüpokseemia*, hingamisteede kongestioon*, hüpoksia, pleuriit*, luksumine, nohu, düsfoonia, vilisev hingamine
	Harv	Hingamispuudulikkus, äge respiratoorse distressi sündroom, apnoe, pneumotooraks, atelektaas,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		pulmonaalne hüpertensioon, hemoptüüs, hüperventilatsioon, ortopnoe, pneumoniit, respiratoorne alkaloos, tahhünoe, kopsufibroos, bronhiaalsed häired*, hüpokapnia*, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuinfiltiraat, pigistustunne kurgus, kurgu kuivus, suurenenud sekretsioon ülemistes hingamisteedes, kurguärritus, ülemiste hingamisteede kõhasündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus- ja oksendamissümptomid*, kõhulahtisus*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti verejooks (sh limaskesta)*, düspepsia, stomatiit*, kõhupuhitus, suu- ja neeluvalu*, kõhuvalu (sh seedetrakti ja põrna valu)*, suu kahjustus*, meteorism
	Aeg-ajalt	Pankreatiit (sh krooniline)*, veriokse, huulte turse*, seedetrakti obstruktsioon (sh vähene peensoole obstruktsioon, iileus)*, ebamugavustunne kõhus, suuhaavandid*, enteriit*, gastriit*, igemete veritsus, gastroösofageaalne reflukshaigus*, koliit (sh <i>Clostridium difficile</i> koliit)*, isheemiline koliit#, seedetrakti põletik*, düsfaagia, ärritunud soole sündroom, MK seedetrakti häire, katt keelel, seedetrakti motiilsuse häire*, süljenäärme kahjustus*
	Harv	Äge pankreatiit, peritoniit*, keeleturse*, astsiit, ösofagiit, keiliit, roojapidamatus, anaalsfinkteri atoonia, fekaloom*, seedetrakti haavandumine ja perforatsioon*, igemete hüpertroofia, megakoolon, eritis pärasoolest, villide teke suus ja neelus*, huulte valu, periodontiit, anaalfissuur, sooletegevuse muutus, proktalgia, ebanormaalne väljaheide
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksaensüümide kõrvalekalded*
	Aeg-ajalt	Maksatoksilisus (sh maksakahjustus), hepatiit*, kolestaas
	Harv	Maksapuudulikkus, hepatomegalia, Buddi-Chiari sündroom, tsütomegaloviirus-hepatiit, maksaverejooks, kolelitiaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*, kihelus*, erüteem, kuiv nahk
	Aeg-ajalt	Multiformne erüteem, urtikaaria, akuutne febrilne neutrofiilne dermatoos, toksiline nahalööve, toksiline epidermise nekrolüüs#, Stevensi-Johnsoni sündroom#, dermatiit*, juuste kahjustused*, petehhiad, ekhümoos, nahakahjustus, purpur, naha tuumor*, psoriaas, hüperhidroos, öine higistamine, lamatishaavand#, akne*, villid*, pigmentatsioonihäire*
	Harv	Nahareaktsioon, Jessner'i lümfotsütaarne infiltratsioon, palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, subkutaanne hemorraagia, retikulaarne varikoos, naha induratsioon, paapulid, valgustundlikkusreaktsioon, seborröa, külm higi, MK nahakahjustus, erütroos, nahahaavand, küünte kahjustused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu*
	Sage	Lihasspasmid*, valu jäsemetes, lihasnõrkus
	Aeg-ajalt	Lihastõmbused, liigete turse, artriit*, liigete jäikus, müopaatiad*, raskustunne
	Harv	Rabdomüolüüs, temporomandibulaarse liigese sündroom, fistul, liigese efusioon, valu lõualuus, luukahjustus, lihaste, luustiku ja sidekoe infektsioonid ning põletikud*,

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		sünoviaalne tsüst
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerukahjustus*
	Aeg-ajalt	Äge neerupuudulikkus, krooniline neerupuudulikkus*, kuseteede infektsioon*, kuseteede nähud ja sümptomid*, hematuuria*, uriinipeetus, mikturitsiooni häire*, proteiinuuria, asoteemia, oliguuria*, pollakisuuria
	Harv	Kusepõie ärritus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Tupeverejooks, genitaalide valu*, erektsioonihäire
	Harv	Testikulaarne häire*, prostatiit, rinnanäärme häire naistel, epididümaalpiirkonna hellus, epididümiit, vaagnapiirkonna valu, haavandid vulval
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired	Harv	Aplaasia, seedetrakti väärareng, ihtüoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Pürektsia*, väsimus, asteenia
	Sage	Ödeem (sh perifeerne), külmavärinad, valu*, halb enesetunne*
	Aeg-ajalt	Üldise füüsilise tervise halvenemine*, näo turse*, süstekoha reaktsioon*, limaskestast kahjustus*, valu rinnus, kõnnaku häire, külmatunne, ekstravasatsioon*, kanüüliga seotud tüsistused*, janutunde muutused*, ebamugavustunne rinnus, kehatemperatuuri muutuste tunnetamine*, süstekoha valu*
	Harv	Surm (sh äkksurm), multiorganpuudulikkus, süstekoha verejooks*, song (sh <i>hernia hiatus</i>)*, aeglustunud paranemine*, põletik, flebiit süstekohal*, hellus, haavand, ärrituvus, südamega mitte seotud valu rinnus, kanüülikoha valu, võõrkehatus
Uuringud	Sage	Kehakaalu vähenemine
	Aeg-ajalt	Hüperbilirubineemia*, kõrvalekalded proteinoogrammis*, kehakaalu suurenemine, kõrvalekalded vereanalüüsides*, C-reaktiivse valgu tõus
	Harv	Kõrvalekalded vere gaaside sisalduses*, kõrvalekalded elektrokardiogrammil (sh QT intervalli pikenemine)*, INR kõrvalekalded*, mao pH langus, trombotsüütide agregatsiooni aktiveerumine, troponiin I taseme tõus, viiruse tuvastamine ja seroloogia*, kõrvalekalded uriinianalüüsis*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Kukkumine, põrutus
	Harv	Transfusiooni reaktsioon, luumurrud*, külmavärinad*, näo vigastus, liigesevigastus*, põletused, latseratsioonid, protseduurivalu, kiirituskahjustused*
Kirurgilised ja meditsiinilised protseduurid	Harv	Makrofaagide aktiveerumine

MK = mujal klassifitseerimata.

* Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelistermit.

Turuletulekjärgselt teatud kõrvaltoimed, sõltumata näidustusest.

Mantelrakuline lümfoom (MRL)

Bortesomiibi ohutusprofiil 240-l MRL patsiendil, kes said ravi bortesomiibiga annuses 1,3 mg/m² ja rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ning prednisooni kombinatsiooniga (BoR-CAP) ja 242-l patsiendil, kes said ravi rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini, vinkristiini ja prednisooniga [R-CHOP], oli suhteliselt samasugune hulgemüeloomiga patsientidel täheldatuga, mõnede erinevustega, mida kirjeldatakse järgnevalt. Seoses kombinatsioonraviga (BoR-CAP) tuvastati täiendavaid

kõrvaltoimeid, milleks olid B-hepatiidi infektsioon (< 1%) ja müokardi isheemia (1,3%). Nende kõrvaltoimete esinemissagedused olid mõlemas ravirühmas sarnased, mis näitab, et nende põhjuseks ei ole ainult bortesomiib. Märkatavad erinevused MRL patsiendipopulatsioonis, võrreldes hulgimüeloomiga patsientide uuringutega, olid järgmised: hematoloogiliste kõrvaltoimete (neutropeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, aneemia, lümfopeenia), perifeerse sensoorse neuropaatia, hüpertensiooni, pürektsia, pneumoonia, stomatiidi ja juuste/kehakarvade kahjustuste ≥ 5 võrra suurem esinemissagedus.

Allpool on tabelis 8 loetletud uuringus identifitseeritud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus BoR-CAP harus oli $\geq 1\%$, sarnane või suurem ja millel oli vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos BoR-CAP komponentidega. Lisatud on ka need kõrvaltoimed, mis tuvastati BoR-CAP harus ja millel uurija hinnangul oli vähemalt võimalik või tõenäoline põhjuslik seos bortesomiibiga, tuginedes hulgimüeloomi uuringute varasematele andmetele.

Alljärgnevalt on loetletud kõrvaltoimed vastavalt organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Tabeli 8 koostamisel võeti aluseks MedDRA versioon 16.

Tabel 8: Kõrvaltoimed mantelrakulise lümfoomiga patsientidel, kes said kliinilises uuringus BoR-CAP ravi

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Pneumoonia*
	Sage	Sepsis (sh septiline šokk)*, <i>Herpes zoster</i> (sh dissemineeritud ja silmainfektsioon)*, herpesviirusinfektsioon*, bakteriaalsed infektsioonid*, ülemiste/alumiste hingamisteede infektsioon*, seeninfektsioon*, <i>Herpes simplex</i> *
	Aeg-ajalt	B-hepatiit, infektsioon*, bronhopneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Trombotsütopeenia*, febriline neutropeenia, neutropeenia*, leukopeenia*, aneemia*, lümfopeenia*
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia*
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus*
	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Hüpokaleemia*, vereglükoosi kõrvalekalded*, hüponatreemia*, suhkurtõbi*, vedelikupeetus
	Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired	Sage	Une- ja uinumishäired*
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia, düsesteesia*, neuralgia*
	Sage	Neuropaatiad*, motoorne neuropaatia*, teadvusekadu (sh süngoop), entsefalopaatia*, perifeerne sensimotoorne neuropaatia, pearinglus*, düsgeusia*, autonoomne neuropaatia
	Aeg-ajalt	Autonoomse närvisüsteemi tasakaaluhäire
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäire*
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Düsakuusia (sh tinnitus)*
	Aeg-ajalt	Peapööritus*, kuulmiskahjustus kuni kurtuseni (sealhulgas)
Südame häired	Sage	Südame fibrillatsioon (sh kodade virvendus), arütmia*, südamepuudulikkus (sh vasaku ja parema vatsakese)*, müokardi isheemia, vatsakeste funktsiooni häire*
	Aeg-ajalt	Kardiovaskulaarne häire (sh kardiogeenne šokk)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon*, hüpotensioon*, ortostaatiline

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe*, kõha*, luksumine
	Aeg-ajalt	Ägeda respiratoorse distressi sündroom, kopsuarteri trombemboolia, pneumoniit, pulmonaalne hüpertensioon, kopsuturse (sh äge)
Seedetrakti häired	Väga sage	Iivelduse ja oksendamise sümptomid*, kõhulahtisus*, stomatiit*, kõhukinnisus
	Sage	Seedetrakti verejooks (sh limaskestast)*, kõhupuhitus, düspepsia, orofarüngeaalne valu*, gastriit*, suu haavandid*, ebamugavustunne kõhus, düsfaagia, seedetrakti põletik*, kõhuvalu (sh seedetrakti ja põrna valu)*, suu kahjustus*
	Aeg-ajalt	Koliit (sh <i>clostridium difficile</i>)*
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatotoksilisus (sh maksakahjustus)
	Aeg-ajalt	Maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Juuste/karvade kahjustus*
	Sage	Sügelus*, dermatiit*, lööve*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihasspasmid*, lihaste ja luustiku valu*, valu jäsemetes
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kuseteede infektsioon*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Püreeksia*, väsimus, astenia
	Sage	Tursed (sh perifeersed), külmavärinad, süstekoha reaktsioon*, halb enesetunne*
Uuringud	Sage	Hüperbilirubineemia*, proteiogrammi kõrvalekalle*, kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine

*Tähistab termineid, mis hõlmavad rohkem kui ühte MedDRA eelistermit.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Herpes zoster viiruse reaktiveerumine

Hulgimüeloom

Viirusevastast profülaktilist ravi sai 26% Bo+M+P grupi patsientidest. *Herpes zoster* esines Bo+M+P grupis 17% patsientidel, kes ei saanud viirusevastast profülaktilist ravi, ja 3% patsientidel, kes said profülaktilisi viirusevastaseid aineid.

Mantelrakuline lümfoom

240-st BoR-CAP haru patsiendist said viirusevastast profülaktikat 137 (57%). *Herpes zoster*'i esinemissagedus BoR-CAP haru patsientide seas oli viirusevastast profülaktikat mitte saanud patsientidel 10,7% ja viirusevastast profülaktikat saanutel 3,6% (vt lõik 4.4).

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktiveerumine ja infektsioon

Mantelrakuline lümfoom

Fataalse lõppega HBV infektsioon esines 0,8%-l (n=2) mitte-bortesomiibi ravirühma patsientidest (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon; R-CHOP) ja 0,4%-l (n=1) patsientidest, kes said bortesomiibi koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (BoR-CAP). B-hepatiidi infektsiooni üldine esinemus oli sarnane nii BoR-CAP kui ka R-CHOP ravi saanud patsientidel (vastavalt 0,8% vs. 1,2%).

Perifeerne neuropaatia kombinatsioonraviskeemide korral

Hulgimüeloom

Alljärgnevas tabelis on esitatud andmed perifeerse neuropaatia esinemissageduse kohta uuringutes, kus bortesomiibi manustati induktsioonravimina kombinatsioonis deksametasooniga (uuring IFM-2005-01) või talidomiidi-deksametasooniga (uuring MMY-3010).

Tabel 9: Perifeerse neuropaatia esinemissagedused induktsioonravi ajal vastavalt toksilisusele ja ravi katkestamisele perifeerse neuropaatia tõttu

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	BoDx (N=239)	TDx (N=126)	BoTDx (N=130)
PN esinemissagedus (%)				
PN igas astmes	3	15	12	45
≥ 2. astme PN	1	10	2	31
≥ 3. astme PN	< 1	5	0	5
Ravi lõpetamine seoses PN'ga (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon;

BoDx=bortesomiib, deksametasoon;

TDx=talidomiid, deksametasoon;

BoTDx=bortesomiib, talidomiid, deksametasoon;

PN=perifeerne neuropaatia.

Märkus: Perifeerne neuropaatia hõlmas järgmisi eelistermineid: perifeerne neuropaatia, motoorne perifeerne neuropaatia, sensoorne perifeerne neuropaatia ja polüneuropaatia.

Mantelrakuline lümfoom

Alljärgnevas tabelis on perifeerse neuropaatia esinemissagedused kombineeritud raviskeemide puhul uuringus LYM-3002, milles bortesomiibi manustati koos rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (BoR-CAP):

Tabel 10: Perifeerse neuropaatia esinemissagedus uuringus LYM-3002 vastavalt toksilisuse astmele ja ravi katkestamisele perifeerse neuropaatia tõttu

	BoR-CAP (N=240)	R-CHOP (N=242)
PN esinemissagedus (%)		
PN igas astmes	30	29
≥ 2. astme PN	18	9
≥ 3. astme PN	8	4
Ravi lõpetamine seoses PN'ga (%)	2	< 1

BoR-CAP=bortesomiib, rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon;

R-CHOP = rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin ja prednisoon;

PN = perifeerne neuropaatia.

Perifeerse neuropaatia mõiste koondas järgmisi eelistermineid: perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ja perifeerne sensorimotoorne neuropaatia.

Eakad MRL patsiendid

BoR-CAP harus oli 42,9% patsientidest vanuses 65...74 eluaastat ja 10,4% vanuses ≥ 75 eluaastat. ≥ 75-aastased patsiendid talusid nii BoR-CAP kui ka R-CHOP ravi halvemini, kuid tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli BoR-CAP rühmas 68%, võrreldes 42%-ga R-CHOP rühmas.

Märkimisväärsed erinevused bortesomiibi monoterapia ohutusprofiilis subkutaansel versus intravenoosel manustamisel

III faasi uuringus osalenud patsientidel, kellele manustati bortesomiibi subkutaanselt, oli ravist tingitud vähemalt 3. astme toksilisusega kõrvaltoimete üldine esinemissagedus 13% võrra väiksem kui intravenoosel manustamisel ning bortesomiibi ravi katkestamist esines 5% võrra vähem. Subkutaanses rühmas oli kõhulahtisuse, seedetrakti- ja kõhuvalu, asteeniliste seisundite, ülemiste hingamisteede infektsioonide ja perifeersete neuropaatiade üldine esinemissagedus 12%...15% võrra väiksem kui intravenoosses rühmas. Lisaks oli vähemalt 3. astme perifeersete neuropaatiade esinemissagedus 10% väiksem ning perifeersete neuropaatiade tõttu ravi katkestamist esines subkutaanses rühmas 8% vähem kui intravenoosses rühmas.

Kuuel protsendil patsientidest esines kõrvaltoimena lokaalne reaktsioon subkutaansele manustamisele, milleks oli enamasti punetus. Nähud taandusid keskmiselt 6 päevaga, kahel patsiendil oli vaja annust

kohandada. Kahel patsiendil (1%) esinesid rasked reaktsioonid; 1 juhul kihelus ja 1 juhul punetus.

Raviaegne suremus oli subkutaanse ravi rühmas 5% ja intravenoosse ravi rühmas 7%. 18%-l subkutaanses rühmas ja 9%-l intravenoosses rühmas oli surma põhjuseks „progresseeruv haigus“.

Retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsientide kordusravi

Uuringus, kus bortesomiibi kordusravi manustati 130 retsidiveerunud hulgimüeloomiga patsiendile, kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, olid kõige levinumad kõikide raskusastmetega kõrvaltoimetest, mis esinesid vähemalt 25% patsientidest, trombotsütopeenia (55%), neuropaatia (40%), aneemia (37%), kõhulahtisus (35%) ja kõhukinnisus (28%). Kõikide raskusastmetega perifeerset neuropaatiat ja ≥ 3 . raskusastme perifeerset neuropaatiat täheldati vastavalt 40% ja 8,5% patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Patsientidel, kes on saanud bortesomiibi kaks korda suuremas annuses kui ette nähtud, on esinenud ägeda algusega sümptomaatilist hüpotensiooni ja letaalse lõppega trombotsütopeeniat. Prekliinilised kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilised uuringud, vt lõik 5.3.

Bortesomiibi üleannustamise puhuks ei ole teada spetsiifilist antidooti. Üleannustamise korral tuleb jälgida patsiendi elutähtsaid näitajaid ning rakendada sobivat toetavat ravi, et säilitada vererõhku (nt vedelike manustamine, vasopressorid ja/või inotroopsed ravimid) ja kehatemperatuuri (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained, ATC-kood: L01XG01.

Toimemehhanism

Bortesomiib on proteasoomi inhibiitor. Ravim inhibeerib spetsiifiliselt 26S proteasoomi kümotrüpsiinisarnast aktiivsust imetajarakkudes. 26S proteasoom on suur valgukompleks, mis lagundab ubikitineeritud valke. Ubikitiini-proteasoomi rada omab olulist osa spetsiifiliste proteiinide metabolismis, säilitades rakkudes homeostaasi. 26S proteasoomi inhibeerimine väldib nimetatud spetsiifiliste valkude proteolüüsi ja mõjutab mitmeid rakusiseseid signaalkaskaade, mille tulemusena vähirakk häviv.

Bortesomiib on proteasoomi suhtes kõrge selektiivsusega. Kontsentratsioonide 10 μM juures ei inhibeerib bortesomiib ühtegi paljudest skriinitud retseptoritest ja proteaasidest ning on proteasoomi suhtes üle 1500 korra selektiivsem kui järgneva seostuva ensüümi suhtes. Proteasoomi inhibeerimise kineetikat hinnati *in vitro* ning leiti, et bortesomiib dissotsieerub proteasoomilt poolväärtusajaga $t_{1/2}$ 20 minutit, mis näitab, et proteasoomi inhibeerimine bortesomiibi poolt on pöörduv.

Bortesomiibi põhjustatud proteasoomi inhibeerimine mõjutab vähirakku mitmel viisil, sealhulgas (kuid mitte ainult) regulaatorsete valkude kaudu, mis kontrollivad rakutsükli progressiooni ja nukleaarfaktor kapp B (NF- κ B) aktivatsiooni. Proteasoomi inhibeerimine peatab rakutsükli ja põhjustab raku apoptoosi. NF- κ B on transkriptsioonifaktor, mille aktivatsioon on vajalik erinevates tumorigeneesi etappides, nagu rakkude kasv ja elulemus, angiogenees, rakkudevahelised interaktsioonid ja metastaseerumine. Müeloomi puhul mõjutab bortesomiib müeloomiraku interakteerumisvõimet luuüdi

mikrokeskkonnaga.

Uuringud on näidanud, et bortesomiib toimib tsütotoksiliselt erinevatele vähirakkude tüüpidele ning et vähirakud on proteasoomi inhibeerimise pro-apoptootilisele toimele tundlikumad kui normaalsed rakud. Mitmetest prekliinilistest tuumorimudelitest on selgunud, et bortesomiib põhjustab tuumori kasvu peatumist *in vivo*, sh hulгимüeloomi korral.

Andmed *in vitro*, *ex vivo* ja loomudelitest näitavad, et bortesomiib suurendab osteoblastide diferentseerumist ja aktiivsust ning inhibeerib osteoklastide funktsiooni. Neid toimeid on täheldatud hulгимüeloomiga ja kaasuva kaugelearenenud osteolüütilise haigusega patsientidel, keda raviti bortesomiibiga.

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata hulгимüeloomi korral

682 patsiendiga prospektiivne III faasi rahvusvaheline randomiseeritud (1:1) avatud kliiniline uuring (MMY-3002 VISTA) viidi läbi eesmärgiga kindlaks teha, kas bortesomiibi (1,3 mg/m² intravenoosse süstena) kasutamisel kombinatsioonis melfalaani (9 mg/m²) ja prednisooniga (60 mg/m²) paraneb aeg progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), võrreldes melfalaani (9 mg/m²) ja prednisooni (60 mg/m²) kasutamisega eelnevalt ravimata hulгимüeloomiga patsientidel. Ravi kestis maksimaalselt 9 tsükli (ligikaudu 54 nädalat) ja lõpetati varem kas haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tõttu. Uuringus osalenud patsientide keskmine vanus oli 71 aastat, 50% olid meessoost, 88% europiidsest rassist ning keskmine Karnofsky sooritusvõime skoor oli neil patsientidel 80.

IgG/IgA/kergahela müeloom oli 63%/25%/8% juhtudest, keskmine hemoglobiini väärtus oli 105 g/l ning keskmine trombotsüütide hulk oli 221,5 x 10⁹/l. Patsientide hulk, kellel oli kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min, oli mõlemas ravirühmas ühesugune (3%).

Etteplaneeritud vaheanalüüsi ajal saabus esmane tulemusnäitaja (aeg progresseerumiseni) ning M+P grupi patsiendid viidi üle Bo+M+P ravile. Keskmine uuringuperiood oli 16,3 kuud. Lõplikku elulemust hinnati uuesti pärast keskmiselt 60,1 kuu pikkust uuringuperioodi. Bo+M+P ravigrupis täheldati statistiliselt olulist kasu elulemusele (riskitiheduste suhe = 0,695; p = 0,00043), vaatamata järgnevatele ravidele, sealhulgas bortesomiibipõhistele raviskeemidele. Bo+M+P ravigrupis oli elulemuse mediaan 56,4 kuud, võrreldes 43,1 kuuga M+P ravigrupis. Efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 11:

Tabel 11: Efektiivsuse tulemused pärast lõpliku elulemuse andmete ajakohastamist VISTA uuringus

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Bo + M + P n=344	M + P n=338
Aeg progresseerumiseni		
Juhud n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediaan ^a (95% CI)	20,7 kuud (17,6; 24,7)	15,0 kuud (14,1; 17,0)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,54 (0,42; 0,70)	
p-väärtus ^c	0,000002	
Progresseerumisvaba elulemus		
Juhud n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediaan ^a (95% CI)	18,3 kuud (16,6; 21,7)	14,0 kuud (11,1; 15,0)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,61 (0,49; 0,76)	
p-väärtus ^c	0,00001	
Üldine elulemus*		
Juhud (surmad) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediaan ^a (95% CI)	56,4 kuud (52,8; 60,9)	43,1 kuud (35,3; 48,3)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,695 (0,567; 0,852)	
p-väärtus ^c	0,00043	
Ravivastuse määr		
Populatsioon ^e n=668	n=337	n=331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n(%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR + PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-väärtus ^d	< 10 ⁻¹⁰	

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Bo + M + P n=344	M + P n=338
Seerumi M-proteiini taseme langus		
Populatsioon ^g n=667	N=336	N=331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Aeg esimese vastuseni CR + PR korral		
Mediaan	1,4 kuud	4,2 kuud
Mediaanne^a vastuse kestus		
CR ^f	24,0 kuud	12,8 kuud
CR + PR ^f	19,9 kuud	13,1 kuud
Aeg järgmise ravini		
Juhud n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediaan ^a (95% CI)	27,0 kuud (24,7; 31,1)	19,2 kuud (17,0; 21,0)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,557 (0,462; 0,671)	
p-väärtus ^c	0,000001	

^a Kaplani-Meieri hinnang.

^b Riskitiheduste suhte hinnang põhineb Coxi proportsionaalsel riskimudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: β 2-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond. Riskitiheduste suhe väiksem kui 1 näitab eelist VMP-le.

^c Nominaalne p-väärtus, mis põhineb stratifitseeritud *log-ranki* analüüsile ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: β 2-mikroglobuliin, albumiin ning piirkond.

^d p-väärtus ravivastuse määrale (CR+PR), mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel *chi-square*'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks.

^e Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus.

^f CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus. EBMT kriteeriumid.

^g Kõik sekretoorse haigusega randomiseeritud patsiendid.

* Uus elulemuse hinnang põhines keskmiselt 60,1 kuud kestnud uurimisperioodil.

CI = usaldusintervall.

Patsiendid, kellele sobib tüvirakkude siirdamine

Kaks avatud mitmekeskuselise randomiseeritud III faasi uuringut (IFM-2005-01, MMY-3010) viidi läbi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidel induktsioonravina kahe- ja kolmekomponentse kemoterapeutikumide kombinatsiooniga enne tüvirakkude transplantatsiooni.

Uuringus IFM-2005-01 võrreldi bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni (BoDx, n=240) vinkristiini-doksorubiini-deksametasooni kombinatsiooniga (VDDx, n=242). BoDx rühma patsiendid said neli 21-päevast ravikuuri, iga tsükkel koosnes bortesomiibist (1,3 mg/m² manustati intravenoosselt kaks korda nädalas päevadel 1, 4, 8 ja 11) ja suukaudsest deksametasoonist (40 mg ööpäevas, esimese ja teise tsükli ajal päevadel 1 kuni 4 ja päevadel 9 kuni 12, kolmanda ja neljanda tsükli ajal päevadel 1 kuni 4).

Autoloogsete tüvirakkude transplantatsioon teostati 198 (82%) VDDx rühma patsiendil ja 208 (87%) BoDx rühma patsiendil; enamusel patsientidest teostati üksainus transplantatsiooni protseduur. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased.

Uuringupatsientide vanuse mediaanväärtus oli 57 aastat, neist 55% olid meessoost ja 48% patsientidest olid kõrgriski tsütogeneetilised markerid. Ravi kestuse mediaanväärtus oli VDDx rühmas 13 nädalat ja BoDx rühmas 11 nädalat. Mõlemas rühmas oli teostatud ravitsüklike mediaanväärtus 4 tsükliks. Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli induktsioonijärgne ravivastuse määr (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni rühma kasuks. Teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid transplantatsioonijärgse ravivastuse määrad (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 12.

Tabel 12: Efektiivsuse tulemused uuringus IFM-2005-01

Tulemusnäitaja	BoDx	VDDx	OR; 95% CI; P väärtus ^a
IFM-2005-01	N=240 (ITT populatsioon)	N=242 (ITT populatsioon)	
<i>RR (induktsioonijärgne)</i>			
*CR+nCR	14,6 (10,4; 19,7)	6,2 (3,5; 10,0)	2,58 (1,37; 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	77,1 (71,2; 82,2)	60,7 (54,3; 66,9)	2,18 (1,46; 3,24); < 0,001
<i>RR (transplantatsioonijärgne)^b</i>			
CR+nCR	37,5 (31,4; 44,0)	23,1 (18,0; 29,0)	1,98 (1,33; 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR % (95% CI)	79,6 (73,9; 84,5)	74,4 (68,4; 79,8)	1,34 (0,87; 2,05); 0,179

CI=usaldusintervall; CR= täielik ravivastus; nCR=peaaegu täielik ravivastus; ITT=(*Intent to treat*)

ravikavatsuslik; RR=ravivastuse määr;

Bo=bortesomiib;

BoDx= bortesomiib, deksametasoon;

VDDx=vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon;

VGPR=väga hea osaline ravivastus; PR=osaline ravivastus, OR=riski suhe.

* Esmane tulemusnäitaja

^a Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.

^b Viitab ravivastusele pärast teist transplantatsiooni patsientidel, kellel teostati teine transplantatsioon (42/240 [18%] BoDx grupis ja 52/242 [21%] VDDx grupis).

Märkus: OR > 1 näitab Bo-d sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu.

Uuringus MMY-3010 võrreldi bortesomiibi kombinatsioonravi talidomiidi ja deksametasooniga [BoTDx, n=130] talidomiid-deksametasooni raviga [TDx, n=127]. BoTDx rühma patsiendid said kuus 4-nädalast ravikuuri, mille koosseisu kuulusid bortesomiib (1,3 mg/m² kaks korda nädalas päeval 1, 4, 8 ja 11, seejärel 17-päevane ravivaba periood päevast 12 kuni päevani 28), deksametasoon (40 mg suukaudselt päeval 1 kuni 4 ja päeval 8 kuni 11) ja talidomiid (suukaudselt 50 mg ööpäevas päeval 1...14, suurendades annust 100 mg-ni päeval 15...28 ja seejärel kuni annuseni 200 mg ööpäevas).

Üks ühekordne tüvirakkude transplantatsioon teostati 105 (81%) BoTDx rühma patsiendil ja 78 (61%) TDx rühma patsiendil. Patsientide demograafilised ja ravieelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. BoTDx ja TDx rühma patsientide vanuse mediaanväärtus oli vastavalt 57 versus 56 aastat, valgest rassist oli 99% versus 98% patsientidest, meessoost patsiente oli 58% versus 54%. 12% BoTDx rühma patsientidest klassifitseerus tsütogeneetiliselt kõrgriskipatsientideks, võrreldes 16%-ga TDx rühma patsientidest. Ravi kestuse mediaanväärtus oli 24,0 nädalat ja manustatud ravitsükli mediaanväärtus oli 6,0 ning see oli sarnane kõigis ravirühmades.

Uuringu esmasteks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid induktsioonijärgsed ja transplantatsioonijärgsed ravivastuse määrad (CR+nCR). Statistiliselt olulist CR+nCR erinevust täheldati selle ravirühma kasuks, milles rakendati bortesomiibi kombinatsioonravi deksametasooni ja talidomiidiga. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus ja üldine elulemus. Peamised efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13: Efektiivsuse tulemused uuringus MMY-3010

Tulemusnäitajad	BoTDx	TDx	OR; 95% CI; P väärtus ^a
MMY-3010	N=130 (ITT populatsioon)	N=127 (ITT populatsioon)	
<i>*RR (induktsioonijärgne)</i>			
CR+nCR	49,2 (40,4; 58,1)	17,3 (11,2; 25,0)	4,63 (2,61; 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR% (95% CI)	84,6 (77,2; 90,3)	61,4 (52,4; 69,9)	3,46 (1,90; 6,27); < 0,001 ^a
<i>*RR (transplantatsioonijärgne)</i>			
CR+nCR	55,4 (46,4; 64,1)	34,6 (26,4; 43,6)	2,34 (1,42; 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	77,7 (69,6; 84,5)	56,7 (47,6; 65,5)	2,66 (1,55; 4,57); < 0,001 ^a

CI=usaldusintervall; CR= täielik ravivastus; nCR= peaaegu täielik ravivastus; ITT= ravikavatsuslik;

RR=ravivastuse määr;

Bo= bortesomiib;

BoTDx= bortesomiib, talidomiid, deksametasoon;

TDx=talidomiid, deksametasoon;

PR= osaline ravivastus, OR= erinevuste suhe.

* Esmane tulemusnäitaja.

^a Ravivastuse määrade OR põhineb Mantel-Haenszel üldistel erinevuste suhete määradel stratifitseeritud tabelites; p-väärtused tuginevad Cochran-Mantel-Haenszel analüüsile.

Märkus: OR > 1 näitab Bo-d sisaldavast induktsioonravist saadavat kasu.

Kliiniline efektiivsus retsidiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomi korral

Bortesomiibi (intravenoosse süstena) ohutust ja efektiivsust on uuritud soovitusliku annuse 1,3 mg/m² juures kahes uuringus: III faasi randomiseeritud, võrdlevas uuringus (APEX) deksametasooniga 669 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi 1...3 skeemi järgi, ja II faasi ilma võrdlusgrupita uuringus 202 patsiendil retsidiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomiga, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 2 skeemi järgi ning kelle haigus pärast viimast ravi progresseerus.

III faasi uuringus oli bortesomiibi ravi järgselt oluliselt pikem aeg progresseerumiseni, elulemus pikenes oluliselt ja ravivastusega patsientide hulk oli märksa suurem deksametasooniga võrreldes (vt tabel 14). Need tulemused esinesid nii kõigi patsientide osas kui ka nende patsientide osas, kes olid saanud eelnevalt ravi 1 skeemi järgi. Uuringueelselt planeeritud tulemuste vaheanalüüsi ajal otsustas uuringut jälgiv komitee lõpetada deksametasooni ravi ja kõigile patsientidele, kes said deksametasooni, pakuti ravi bortesomiibiga, sõltumata nende haiguse senisest kulust. Seoses sellise varase ravi ümberlülitamisega on patsientide uuringujärgne keskmine elulemus 8,3 kuud. Üldine elulemus oli oluliselt pikem ja ravivastus oluliselt parem bortesomiibi raviga nii eelneva ravi suhtes refraktaarsetel patsientidel kui ka neil, kes seda polnud.

669-st kaasatud patsiendist olid 245 (37%) 65-aastased või vanemad. Ravivastuse parameetrid ja TTP (aeg progresseerumiseni) jäid bortesomiibi grupis oluliselt paremaks, sõltumata vanusest. Sõltumata ravieelsest β_2 -mikroglobuliini kontsentratsioonist, olid bortesomiibi grupis kõik efektiivsuse näitajad (TTP ja üldine elulemus, samuti ravivastus) oluliselt paremad.

II faasi refraktaarsete patsientide ravivastust hindas sõltumatu komitee ning selle kriteeriumid vastasid Euroopa Luuüdi Transplantatsiooni Grupi (*European Bone Marrow Transplant Group*) poolt kehtestatud. Keskmine elulemus kõigi uuringus osalenud patsientide lõikes oli 17 kuud (vahemik <1 kuni 36+ kuud). Keskmine elulemus oli pikem, kui eeldasid konsultantideks olnud kliinilised uurijad, kes hindasid eeldatavaks elulemuse pikkuseks sarnasel patsientide kontingendil kuus kuni üheksa kuud. Hinnates tulemusi mitmemuutujalise analüüsi meetodikat kasutades selgus, et ravivastuse saavutamine osutus sõltumatuks müeloomi tüübist, patsiendi seisundist, 13. kromosoomi deletsiooni olemasolust ning eelnevate raviskeemide arvust ja tüübist. Patsientidel, kellel oli eelnevalt kasutatud 2...3 raviskeemi, ilmnes ravivastus 32% (10/32), ning neil, kellel kasutati enam kui 7 raviskeemi, ilmnes vastus 31% (21/67).

Tabel 14: Haiguse lõpete ülevaade III faasi (APEX) ja II faasi uuringutes

	III faas		III faas		III faas		II faas
	Kõik patsiendid		1 eelnev raviskeem		> 1 eelnev raviskeem		≥ 2 eelnevat raviskeemi
Ajaga seotud sündmused	Bo n=333 ^a	Dex n=336 ^a	Bo n=132 ^a	Dex n=119 ^a	Bo n=200 ^a	Dex n=217 ^a	Bo n=202 ^a
TTP päevades [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
1 aasta elulemus,% [95% CI]	80 ^d [74, 85]	66 ^d [59, 72]	89 ^d [82, 95]	72 ^d [62, 83]	73 [64, 82]	62 [53, 71]	60
Parim ravivastus (%)	Bo n=315^c	Dex n=312^c	Bo n=128	Dex n=110	Bo n=187	Dex n=202	Bo n=193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27)**
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**

	III faas		III faas		III faas		II faas
	Kõik patsiendid		1 eelnev raviskeem		> 1 eelnev raviskeem		≥ 2 eelnevat raviskeemi
Kestuse mediaan Päevad (kuud)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Aeg ravivastuseni CR + PR(päevad)	43	43	44	46	41	27	38*

^a ravikavatsuslik (ITT) populatsioon.

^b p-väärtus, mis on saadud stratifitseeritud *log-ranki* analüüsist; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise, $p < 0,0001$.

^c Ravivastuse aspektist hinnati osalejaid, kellel oli uuringusse lülitamisel mõõdetav haigus ja kes said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit.

^d p-väärtus, mis on saadud Cochran-Mantel-Haenszel *chi-square*'i analüüsist ja kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks; ravigrupi järgi analüüsimine välistab eelneva ravi alusel stratifitseerimise.

* CR+PR+MR ** CR=CR, (IF-); nCR=CR (IF+).

NA: *Not applicable* = pole kohaldatav, NE: *Not estimated* = pole hinnatav.

TTP = aeg progresseerumiseni.

CI = usaldusintervall.

Bo = bortesomiib; Dex = deksametasoon.

CR = täielik ravivastus; nCR = peaaegu täielik ravivastus.

PR = osaline ravivastus; MR = minimaalne ravivastus.

II faasi uuringus manustati neile patsientidele, kes ei saanud ainult bortesomiibiga optimaalset ravivastust, lisaks suurtes annustes deksametasooni. Uuringuprotokoll lubas patsientidele manustada deksametasooni juhtudel, kui neil üksnes bortesomiibi raviga ei saavutatud piisavat ravivastust. Lisaks bortesomiibile manustati sellise skeemi järgi deksametasooni kokku 74 patsiendile.

Kombinatsioonraviga saavutati täielik ravivastus või vastuse paranemine [MR (11%) või PR (7%)] 18% patsientidest.

Kliiniline efektiivsus bortesomiibi subkutaansel manustamisel retsidiveerunud/refraktaarse hulgmüeloomiga patsientidel

Avatud juhuvalikuga III faasi mitte-halvemuse uuringus võrreldi subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi ohutust ja efektiivsust. Uuringus osales 222 retsidiveerunud/refraktaarse hulgmüeloomiga patsienti, kellele manustati 8 tsükli jooksul juhuvaliku alusel bortesomiibi annuses 1,3 mg/m² kas subkutaanselt või intravenoosselt, suhtega 2:1. Patsiendid, kellel ei saavutatud bortesomiibi monoterapiaga 4 tsükli jooksul optimaalset ravivastust (see oli täielikust ravivastusest [Complete Response, CR] väiksem), lubati manustada 20 mg deksametasooni ööpäevas bortesomiibi manustamise päeval ja sellele järgnenud päeval. Uuringust välistati patsiendid, kellel ravisel oli perifeerse neuropaatia aste ≥ 2 või trombotsüütide hulk $< 50000/\mu\text{l}$. Ravivastust oli võimalik hinnata kokku 218 patsiendil.

Selle uuringu tulemused vastasid esmasele eesmärgile, ravivastuse määra mittehalvemusele (CR+PR) pärast bortesomiibi monoterapiat 4 tsükliks nii subkutaanselt kui intravenoosselt manustamisel, mõlemas rühmas oli see 42%. Ka ravivastusega ja tüsistuseeni kulunud ajaga sekundaarsed tulemusnäitajad olid subkutaanselt ja intravenoosselt manustamisel ühesugused (Tabel 15).

Tabel 15: Subkutaanselt ja intravenoosselt manustatud bortesomiibi efektiivsuse võrdleva analüüsi kokkuvõtte

	Bortesomiibi intravenoosne haru	Bortesomiibi subkutaanne haru
Hinnatava ravivastusega populatsioon	n=73	n=145
Ravivastuse määr pärast 4 tsükli n (%)		
ORR (CR + PR)	31 (42)	61 (42)
p-väärtus ^a		0,00201
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR n (%)	4 (5)	9 (6)

Ravivastuse määr pärast 8 tsüklit n (%)		
ORR (CR + PR)	38 (52)	76 (52)
p-väärtus ^a		0,0001
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Ravikavatsuslik populatsioon^b		
	n=74	n=148
Aeg progresseerumiseni (TTP), kuudes	9,4	10,4
(95 % CI)	(7,6; 10,6)	(8,5; 11,7)
Riskitiheduste suhe (95 % CI) ^c		0,839 (0,564; 1,249)
p-väärtus ^d		0,38657
Progresseerumisvaba elulemus, kuudes	8,0	10,2
(95 % CI)	(6,7; 9,8)	(8,1; 10,8)
Riskitiheduste suhe (95 % CI) ^c		0,824 (0,574; 1,183)
p-väärtus ^d		0,295
1-aastane üldine elulemus (%)^e	76,7	72,6
(95 % CI)	(64,1; 85,4)	(63,1; 80,0)

^a p-väärtus on mittehalvemuse hüpoteesi hindamiseks, mille järgi SC harus säilib vähemalt 60% ulatuses IV haru ravivastuse määr.

^b Uuringus osales 222 uuritavat; bortesomiibi manustati raviks 221 uuritavale.

^c Riskitiheduste suhte hinnang põhineb Cox'i mudelil ja on kohandatud stratifitseerimistegurite jaoks: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.

^d Stratifikatsiooniteguritele kohandatud logaritmiline astaktest: ISS klassifikatsioon ja eelnevate raviskeemide arv.

^e Jälgimisperioodi keskmine kestus oli 11,8 kuud.

Bortesomiibi kombineeritud ravi pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (uuring DOXIL-MMY-3001)

III faasi randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud mitmekeskuselises uuringus, mis hõlmas 646 patsienti, võrreldi bortesomiibi pluss pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini ja bortesomiibi monoterapia ohutust ning efektiivsust hulгимüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 1 korral ning kelle haigus ei olnud progresseerunud antratsükliinipõhise ravi ajal. Esmaseks tulemusnäitajaks oli TTP, teisesteks tulemusnäitajateks OS ja ORR (CR+PR), vastavalt EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) kriteeriumidele.

Protokollitud vaheanalüüs (249 TTP juhu alusel) sai põhjuseks lõpetada efektiivsuse uuring varakult. Selles vaheanalüüsis selgus, et patsientidel, kes said kombineeritud ravi bortesomiibi ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga, vähenes TTP risk 45% (95% CI; 29...57%, $p < 0,0001$). Bortesomiibi monoterapiat saanud patsientidel oli TTP mediaanväärtus 6,5 kuud, bortesomiibi koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga saanud patsientidel aga 9,3 kuud. Nende tulemuste alusel, ehkki need ei olnud täielikud, koostati protokollitud lõplik analüüs.

Üldise elulemuse lõplikul analüüsil, mis viidi läbi pärast jälgimisperioodi mediaani 8,6 aastat, ei leitud olulisi erinevusi kahe ravirühma üldise elulemuse määrades. Üldise elulemuse mediaan bortesomiibi monoterapia patsientide seas oli 30,8 kuud (95% CI; 25,2...36,5 kuud) ning bortesomiibi ja pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiini kombineeritud ravi rühmas 33,0 kuud (95% CI; 28,9...37,1 kuud).

Bortesomiibi kombineeritud ravi deksametasooniga

Kuna puudus vahetu võrdlus bortesomiibi ja bortesomiibi ning deksametasooni kombinatsiooni vahel progresseeruva hulгимüeloomiga patsientidel, siis viidi läbi statistiliselt sobitatud paaride analüüs, et võrrelda uuringutulemusi, mis pärinesid bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni mitterandomiseeritud harust (II faasi avatud uuring MMY-2045), tulemustega, mis saadi bortesomiibi monoterapia harudest erinevates III faasi randomiseeritud uuringutes (M34101-039 [APEX] ja DOXIL MMY-3001) sama näidustuse korral.

Sobitatud paaride analüüs on statistiline meetod, mille korral ravirühma patsiente (nt bortesomiib kombinatsioonis deksametasooniga) ja võrdlusrühma patsiente (nt bortesomiib) võrreldakse paarikaupa, kusjuures paaride moodustamisel võetakse aluseks segavad tegurid. See võimaldab minimeerida segavate tegurite mõju ravitoime hindamisel mitterandomiseeritud andmete alusel.

Uuringu käigus identifitseeriti sada kakskümmend seitse sobitatud paari. Analüüs näitas, et bortesomiibi monoterapiaga võrreldes paranesid bortesomiibi ja deksametasooni kombineeritud ravi korral ORR (CR+PR) (erinevuste suhe 3,769; 95% CI 2,045...6,947; $p < 0,001$), PFS (riskitiheduste suhe 0,511; 95% CI 0,309...0,845; $p=0,008$) ja TTP (riskitiheduste suhe 0,385; 95% CI 0,212...0,698; $p=0,001$).

Bortesomiibi kordusravi kohta retsidiveerunud hulgimüeloomi korral on olemas piiratud andmed. II faasi uuring MMY-2036 (RETRIEVE) oli ühe rühmaga avatud uuring, mis viidi läbi tegemaks kindlaks bortesomiibi kordusravi ohutust ja efektiivsust. Sada kolmkümmend hulgimüeloomiga patsienti (≥ 18 -aastased), kes varem olid saanud vähemalt osalise ravivastuse bortesomiibi sisaldava raviskeemiga, said kordusravi haiguse progresseerumisel. Vähemalt 6 kuud pärast eelnevat ravi alustati bortesomiibi viimase talutava annusega 1,3 mg/m² (n = 93) või $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37) manustatuna 1., 4., 8. ja 11. päeval iga 3 nädala järel kuni maksimaalselt 8 tsüklit, kas monoravina või kombinatsioonis deksametasooniga vastavalt ravijuhisele. Deksametasooni manustati kombinatsioonis bortesomiibiga 83 patsiendile 1. ravitsükli ja täiendavalt 11 patsiendile, kes said deksametasooni bortesomiibi kordusravitsükli käigus.

Esmane tulemusnäitaja oli parim kinnitatud ravivastus kordusravile, hinnatuna EBMT kriteeriumide järgi. Üldine parim ravivastus (CR + PR) kordusravile 130 patsiendil oli 38,5% (95% CI: 30,1; 47,4).

Kliiniline efektiivsus eelnevalt ravimata mantelrakulise lümfoomiga (MRL) patsientidel

Uuring LYM-3002 oli avatud randomiseeritud III faasi uuring, milles võrreldi bortesomiibi, rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooni kombinatsiooni (BoR-CAP; n=243) ohutust ning efektiivsust rituksimabi, tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini, vinkristiini ja prednisooni kombinatsiooniga (R-CHOP; n=244) eelnevalt ravimata täiskasvanud MRL patsientidel (staadiumid II, III või IV). BoR-CAP haru patsiendid said raviks bortesomiibi (1,3 mg/m² 1., 4., 8. ja 11. päeval, puhkeperiood 12. kuni 21. päeval), rituksimabi 375 mg/m² i.v. 1. päeval, tsüklofosfamiidi 750 mg/m² i.v. 1. päeval, doksorubitsiini 50 mg/m² i.v. 1. päeval ja prednisooni 100 mg/m² suukaudselt bortesomiibi 21-päevase tsükli 1. kuni 5. päeval. Patsiendid, kelle ravivastus dokumenteeriti esmakordselt 6. ravitsükli ajal, said ravi veel kahe täiendava ravitsükli ulatuses.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progresseerumisvaba elulemus sõltumatu uuringukomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul. Sekundaarsed tulemusnäitajad olid aeg haiguse progresseerumiseni (*time to progression*, TTP), aeg järgmise lümfoomivastase ravini (*time to next anti-lymphoma treatment*, TNT), ravivaba intervalli kestus (*duration of treatment free interval*, TFI), üldine ravivastus (*overall response rate*, ORR) ja täieliku ravivastuse (*complete response*, CR/CRu) määr, üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja ravivastuse kestus.

Demograafilised omadused ja ravieelsed haigusnäitajad olid üldiselt kahes ravirühmas hästi tasakaalustatud: patsientide keskmine vanus oli 66 aastat, 74% olid meessoost, 66% europiidest rassist ja 32% asiaadid, 69%-l patsientidest olid MRL suhtes positiivsed luuüdi aspiraadi uuringutulemused ja/või MRL suhtes positiivsed luuüdi biopsia uuringutulemused, 54% patsientidest oli rahvusvahelise prognostilise indeksi (*International Prognostic Index*, IPI) skoor ≥ 3 ja 76%-l oli IV staadiumi haigus. Ravi kestus (keskmine=17 nädalat) ja jälgimisperioodi kestus (keskmine=40 kuud) olid mõlemas raviharus võrreldavad. Mõlemas ravirühmas said patsiendid ravi keskmiselt 6 tsükli jooksul, kusjuures 14% BoR-CAP rühma isikutest ja 17% R-CHOP rühma patsientidest said ravi veel täiendavalt 2 tsükli jooksul. Mõlemas ravirühmas läbis täieliku ravi enamus patsientidest: BoR-CAP rühmas 80% ja R-CHOP rühmas 82%. Efektiivsuse tulemused on esitatud tabelis 16.

Tabel 16: Efektiivsuse tulemused uuringus LYM-3002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	BoR-CAP	R-CHOP	
n: ITT patsiendid	243	244	
Progresseerumisvaba elulemus (IRC)^a			
Juhud n (%)	133 (54,7 %)	165 (67,6 %)	HR ^b (95 % CI)=0,63 (0,50; 0,79) p-väärtus ^d < 0,001
Mediaan ^c (95 % CI) (kuud)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Ravivastuse määr			
n: hinnatava ravivastusega patsiendid	229	228	

Üldine täielik ravivastus (CR + CRu) ^f n (%)	122 (53,3 %)	95 (41,7 %)	OR ^e (95 % CI)=1,688 (1,148; 2,481) p-väärtus ^g =0,007
Üldine ravivastus (CR + Cru + PR) ^h n (%)	211 (92,1 %)	204 (89,5 %)	OR ^e (95 % CI)=1,428 (0,749; 2,722) p-väärtus ^g =0,275

^a Sõltumatu uuringukomitee (IRC) hinnangul (ainult radioloogilised andmed).

^b Riskitiheduste suhte hinnangu aluseks on Cox'i mudel, mis on stratifitseeritud vastavalt IPI riskile ja haiguse staadiumile. Riskitiheduse suhe < 1 näitab BoR-CAP paremust.

^c Kaplan-Meieri hinnangu piirväärtuste järgi.

^d Vastavalt logaritmilisele astaktestile, mis on stratifitseeritud IPI riski ja haiguse staadiumi järgi.

^e Kasutati Mantel-Haenszel üldiste riski suhete määrade stratifitseeritud tabelleid, stratifikatsioonitegurid olid IPI risk ja haiguse staadium. Riskisuhe (OR) > 1 näitab BoR-CAP paremust.

^f Kaasa arvatud kõik CR+CRu, vastavalt IRC hinnangule, luuüdi uuringule ja LDH-le.

^g P-väärtus Cochran-Mantel-Haenszel *chi*-ruut testidest, stratifikatsioonitegurid olid IPI ja haiguse staadium.

^h Kaasa arvatud kõik radioloogilised CR+CRu+PR vastavalt IRC hinnangule, vaatamata luuüdi uuringule ja LDH kinnitusele.

CR=täielik ravivastus; CRu=kinnitamata täielik ravivastus; PR=osaline ravivastus; CI=usaldusintervall,

HR=riskitiheduste suhe; OR=riskisuhe; ITT=ravikavatsuslik.

Progresseerumisvaba elulemuse mediaan (*progression free survival*, PFS) oli BoR-CAP rühmas 30,7 kuud ja R-CHOP rühmas 16,1 kuud (riskitiheduste suhe [HR]=0,51; $p < 0,001$). Statistiliselt olulist paremust ($p < 0,001$) BoR-CAP ravirühma kasuks, võrreldes R-CHOP rühmaga, täheldati TTP (mediaan 30,5 *versus* 16,1 kuud), TNT (mediaan 44,5 *versus* 24,8 kuud) ja TFI (mediaan 40,6 *versus* 20,5 kuud) puhul. Täieliku ravivastuse kestuse mediaan oli BoR-CAP rühmas 42,1 kuud, võrreldes 18 kuuga R-CHOP rühmas. Üldise ravivastuse kestus oli BoR-CAP rühmas 21,4 kuu võrra pikem (mediaan 36,5 kuud *versus* 15,1 kuud R-CHOP rühmas). OS lõplik analüüs viidi läbi pärast mediaanset jälgimisperioodi 82 kuud. Mediaanne OS oli BoR-CAP rühmas 90,7 kuud, võrreldes 55,7 kuuga R-CHOP rühmas (HR=0,66; $p=0,001$). Kahe ravigrupi vahel täheldatud mediaanne OS erinevus oli 35 kuud.

Patsiendid, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela amüloidoosi

Patsientidel, kellel on eelnevalt ravitud kerge ahela (*light-chain*, AL) amüloidoosi, viidi bortesomiibi ohutuse ja efektiivsuse määramiseks läbi avatud, mitterandomiseeritud I/II faasi uuring. Uuringu jooksul ei täheldatud ohutuse suhtes midagi uut ja eeskätt ei halvendanud bortesomiib sihtorganite (süda, neerud ja maks) kahjustust. 49-st hinnatavast patsiendist, keda raviti maksimaalsete lubatud annustega 1,6 mg/m² nädalas või 1,3 mg/m² kaks korda nädalas, teatati ravivastusest 67,3%-l (sh 28,6% CR-määr), mõõdetuna hematoloogilise vastusena (M-proteiin). Nendes annusekohortides oli kombineeritud 1-aastase elulemuse määr 88,1%.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama bortesomiibi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi hulgimüeloomiga ja mantelrakulise lümfoomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Lasteonkoloogia grupi (*Children's Oncology Group*) poolt läbi viidud II faasi üheharulises toime, ohutuse ja farmakokineetika uuringus hinnati mitme toimeainega reinduktsioonkemoterapiale lisatud bortesomiibi toimet pahaloomuliste lümfoidsete kasvajatega (pre-B-rakuline äge lümfoblastleukeemia [*acute lymphoblastic leukemia*, ALL], T-rakuline ALL ja T-rakuline lümfoblastlümfoom [*lymphoblastic lymphoma*, LL]) lastel ja noortel täiskasvanud patsientidel. Efektiivset mitme toimeainega reinduktsioon-kemoterapiat manustati kolmes blokis. Bortesomiibi manustati ainult 1. ja 2. blokis, et ära hoida võimalikku kumuleeruvat toksilisust samaaegselt 3. blokis manustatavate ravimitega.

1. bloki lõpus hinnati täielikku ravivastust (CR). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18 kuu jooksul pärast diagnoosi saamist ($n = 27$), oli täieliku ravivastuse määr 67% (95% CI: 46; 84); 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 44% (95% CI: 26; 62). B-ALL patsientidel, kellel esines haiguse retsidiiv 18...36 kuud pärast diagnoosi saamist ($n = 33$), oli täieliku ravivastuse määr 79% (95% CI: 61; 91) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 73% (95% CI: 54; 85). T-rakulise ALL esmakordse

retsidiiviga patsientide seas (n = 22) oli täieliku ravivastuse määr 68% (95% CI: 45; 86) ja 4 kuu haigusevaba elulemuse määr oli 67% (95% CI: 42; 83). Esitatud efektiivsusandmeid ei loeta ammendavaks (vt lõik 4.2).

Ohutusuuring hõlmas 140 ALL või LL diagnoosiga patsienti mediaanvanusega 10 aastat (vahemikus 1 kuni 26 aastat). Bortesomiibi lisamisel standardsele pediaatrilisele pre-B-rakulise ALL kemoterapia põhiraviskeemile ei täheldatud uusi ohutuslaseid probleeme. Võrreldes varasema kontrolluuringuga, milles patsientidele manustati ainult põhiraviskeemi, esines bortesomiibi sisaldava raviskeemi korral suurema esinemissagedusega järgmisi (≥ 3 . aste) kõrvaltoimeid: 1. blokis perifeerne sensoorne neuropaatia (3% versus 0%); iileus (2,1% versus 0%); hüpoksia (8% versus 2%). Selles uuringus puudus informatsioon võimalike kaugtagajärgede või perifeerse neuropaatia juhtumite lahenemise määra kohta. Suurema esinemissagedusega täheldati ka ≥ 3 . astme neutropeeniaga infektsioone (1. blokis 24% versus 19% ja 2. blokis 22% versus 11%), ALAT tõusu (2. blokis 17% versus 8%), hüpokaleemiat (1. blokis 18% versus 6% ja 2. blokis 21% versus 12%) ja hüponatremiat (1. blokis 12% versus 5% ja 2. blokis 4% versus 0).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast intravenoosse annuse 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m² manustamist boolusena 11-le hulgimüeloomiga ja kreatiniini kliirensi väärtustega üle 50 ml/min patsiendile olid esmasannuse maksimaalsed bortesomiibi kontsentratsioonid plasmas vastavalt 57 ja 112 ng/ml. Järgnevate annuste puhul jäi maksimaalne kontsentratsioon plasmas annuse 1,0 mg/m² puhul vahemikku 67...106 ng/ml ning annuse 1,3 mg/m² puhul 89...120 ng/ml.

Pärast intravenoosse booluse või subkutaanse süstena manustamist (1,3 mg/m²) hulgimüeloomiga patsientidele (intravenoosses rühmas n=14, subkutaanses rühmas n=17) oli korduva annustamise järgne kogu süsteemne ekspositsioon (AUC_{last}) subkutaansel ja intravenoosel manustamisel võrdväärne. Subkutaanse manustamise järgne C_{max} (20,4 ng/ml) oli väiksem kui intravenoosse manustamise järel (223 ng/ml). AUC_{last} geomeetriline keskmine suhe oli 0,99 ja 90%, usaldusintervalliks oli 80,18% kuni 122,8%.

Jaotumine

Pärast ühe- või mitmekordse 1,0 mg/m² või 1,3 mg/m² annuse intravenooset manustamist hulgimüeloomiga patsientidele jäi bortesomiibi keskmine jaotusruumala (V_d) vahemikku 1659...3294 l. See näitab bortesomiibi laialdast levikut perifeersetesse kudedesse. Bortesomiibi kontsentratsioonide vahemikus 0,01...1,0 µg/ml korral on aine *in vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega keskmiselt 82,9%. Bortesomiibifraktsiooni seonduvus plasmavalkudega ei olnud kontsentratsioonist sõltuv.

Biotransformatsioon

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomide ja inimese cDNA-ekspresseritud tsütokroom P450 isoensüümidega on näidanud, et bortesomiib on algselt oksüdatiivselt metaboliseeritud läbi tsütokroom P450 ensüümide 3A4, 2C19 ja 1A2. Peamine metaboolne rada on deboroniseerumine kaheks deboroniseeritud metaboliidi vormiks, mis järgnevalt hüdroksüülitakse mitmeks metaboliidiks. Deboroneeritud bortesomiibi metaboliidid on inaktiivsed kui 26S proteasoomi inhibiitorid.

Eritumine

Bortesomiibi keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg (t_{1/2}) mitmekordsel manustamisel oli vahemikus 40...193 tundi. Bortesomiib elimineeritakse pärast esimest annust kiiremini, võrreldes järgnevate annustega. Keskmine totaalne kliirens oli 102 ja 112 l/h esimese annuse järgselt (vastavalt 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m²) ning oli vahemikus 15...32 l/h ja 18...32 l/h järgnevate annuste järgselt (vastavalt 1,0 mg/m² ja 1,3 mg/m²).

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju bortesomiibi farmakokineetikale hinnati I faasi uuringusse värvatud 61 patsiendil, kellel esinesid peamiselt soliidtuumorid koos erinevas astmes maksakahjustusega; esimese

ravitsükli jooksul kasutati bortesomiibi annuseid vahemikus 0,5...1,3 mg/m².

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega ei muutunud kerge maksakahjustus bortesomiibi annuse suhtes normaliseeritud AUC-d. Kuid mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel suurenesid keskmised annuse suhtes normaliseeritud AUC väärtused ligikaudu 60% võrra. Mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatavad väiksemad algannused ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2, tabel 6).

Neerukahjustus

Viidi läbi farmakokineetiline uuring neerukahjustuse erineva astmega patsientide hulgas; patsiendid jagati vastavalt kreatiniini kliirensi (CrCL) väärtustele järgmistesse gruppidesse: normaalne (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n=12), kerge (CrCL=40...59 ml/min/1,73 m², n=10), mõõdukas (CrCL=20...39 ml/min/1,73 m², n=9) ja raske (CrCL <20 ml/min/1,73 m², n=3). Samuti lülitati uuringusse dialüüsi patsiendid, kes said ravimit pärast dialüüsi protseduuri (n=8). Patsientidele manustati bortesomiibi intravenoosselt annuses 0,7...1,3 mg/m² kaks korda nädalas. Bortesomiibi annus (annus-normaliseeritud AUC ja C_{max}) oli kõigis gruppides samaväärne (vt lõik 4.2).

Vanus

Bortesomiibi farmakokineetikat kirjeldati pärast seda, kui 104-le ägeda lümfoblastleukeemia (ALL) või ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) lapsele (vanuses 2...16 aastat) manustati kaks korda nädalas bortesomiibi intravenoosseid boolusannuseid 1,3 mg/m². Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal suurenes bortesomiibi kliirens koos kehapindala (KP) suurenemisega. Kliirensi geomeetriline keskmine (% CV) oli 7,79 l/h/m² (25%), tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala oli 834 l/m² (39%) ja eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 100 tundi (44%). Pärast KP efekti järgi korrigeerimist ei omanud teised demograafilised näitajad, nagu vanus, kehakaal ja sugu, kliiniliselt olulist toimet bortesomiibi kliirensile. Bortesomiibi KP-normaliseeritud kliirens oli lastel sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bortesomiib andis klastogeense (kromosoomide struktuurimuutusi põhjustava) aktiivsuse *in vitro* uuringus Hiina hamstri ovariaalarakkude kultuuril positiivse tulemuse kontsentratsioonis 3,125 µg/ml, mis oli madalaim hinnatud kontsentratsioon. *In vitro* mutageensustesti (Amesi test) ja *in vivo* hiire mikronukleuste testi põhjal hinnatuna ei ole bortesomiib genotoksiline.

Arengutoksilisuse uuringud rottide ja küülikutega on näidanud embrüofetaalset letaalsust emasloomale toksiliste annuste kasutamisel, kuid otsest embrüofetaalset toksilisust emasloomale mittetoksiliste annuste kasutamisel ei leitud. Fertiilsusuuringuid ei ole läbi viidud, kuid üldistes toksilisusuuringutes hinnati ka ravimi mõju reproduktiivsetele kudedele. 6-kuulistest uuringutes rottidega leiti degeneratiivseid muutusi nii munandites kui ka munasarjades, mis viitab bortesomiibi võimalikule ebasoodsale mõjule nii meeste kui ka naiste fertiilsusele. Peri- ja postnataalse arengu uuringuid ei ole läbi viidud.

Rottide ja ahvidega läbi viidud üldiste mitmetsükliliste toksilisusuuringute andmetel on toksilisuse sihtelunditeks seedetrakt, väljendudes oksendamise ja/või kõhulahtisusena; vereloome- ja lümfikoed, väljendudes perifeerse vere tsütopeenias, lümfaatilise koe atroofias ja luuüdi rakuvaesuses; perifeerne neuropaatia (ahvidel, hiirtel ja koertel), mis haarab sensoorsete närvide aksoneid; ning neerud, kus esines kergeid muutusi. Kõigi nimetatud elundite funktsioon on ravi lõppedes osaliselt või täielikult taastuv.

Loomkatsete andmetel läbib bortesomiib hematoentsefaalbarjääri vaid vähesel määral, kui üldse. Selle kliiniline olulisus inimestele ei ole teada.

Kardiovaskulaarse ohutuse alased farmakoloogilised uuringud ahvidel ja koertel näitavad, et bortesomiibi manustamine intravenoosselt kaks kuni kolm korda suuremas annuses kui kliiniliselt soovitatavad annused mg/m² kohta, põhjustab südame löögisageduse tõusu, kontraktiilsuse vähenemist, hüpotensiooni ja surma. Koertel oli vähenenud südame kontraktiilsuse ja hüpotensiooni korral abi positiivsete inotropsete ravimite või vasopressorite manustamisest. Koertel läbi viidud uuringutes

täheldati ka korrigeeritud QT-intervalli vähest pikenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud pärast esmakordset viaali avamist ja/või ravimi lahjendamist 28 päeva jooksul temperatuuril 2...8 °C valguse eest kaitstuna, 7 päeva jooksul temperatuuril 25 °C valguse eest kaitstuna või 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C normaalsetes toa valgustingimustes, kui ravimit hoitakse originaalviaalis ja/või polüpropüleenüstlas.

Kui pakendi avamise ja/või lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiseks ettevalmistamise ja manustamise ajal ei ole vaja ravimit valguse eest kaitsta.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis temperatuuril 2°...8° C.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult. Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaalid, mis sisaldavad 3,5 mg bortesomiibi: I tüüpi klaasist 10 ml viaal, bromobutüülist punnkorgiga, millel on alumiiniumist ümbris ja kollane polüpropüleenist eemaldatav kate, milles on 1,4 ml lahust.

Viaalid, mis sisaldavad 7 mg bortesomiibi: I tüüpi klaasist 10 ml viaal, bromobutüülist punnkorgiga, millel on alumiiniumist ümbris ja tumesinine polüpropüleenist eemaldatav kate, milles on 2,8 ml lahust.

Viaal on pappkarbis. Igas pakendis on üks ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaal.

Iga viaal on pakendatud läbipaistvasse polükarbonaadist (PC) pakendisse, millel on taas-suletav võltsimiskindel polüpropüleenist (PP) eemaldatav kate.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Rasedad ei tohi selle ravimiga kokku puutuda.

Üldised hoiatused

Bortesomiib on tsütotoksiline aine. Seetõttu tuleb Bortezomib STADA't käsitseda ja ette valmistada ettevaatusega. Soovitav on kinnaste ja teiste kaitseriiete kasutamine, vältimaks preparaadi kokkupuudet nahaga.

Kuna Bortezomib STADA ei sisalda säilitusaineid, tuleb preparaadi käsitsemisel **aseptikanõuetest** rangelt kinni pidada.

Bortesomiibi tahtmatul intratekaalsel manustamisel on esinenud surmajuhte. Bortezomib STADA 2,5 mg/ml süstelahus on ette nähtud subkutaanseks ning, pärast lahendamist, ka intravenoosseks manustamiseks. Bortezomib STADA't ei tohi manustada intratekaalselt.

Manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhend

Bortezomib STADA't tohib lahustada ainult tervishoiutöötaja.

Intravenoosne süste

Viaalid, mis sisaldavad 1,4 ml süstelahust / 3,5 mg bortesomiibi

Iga Bortezomib STADA viaali sisu tuleb intravenoosseks süsteks ettevaatlikult lahustada 2,1 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 1 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu või helekollane, lõplik pH on 4...7. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb lahus hävitada.

Viaalid, mis sisaldavad 2,8 ml süstelahust / 7 mg bortesomiibi

Iga Bortezomib STADA viaali sisu tuleb intravenoosseks süsteks ettevaatlikult lahustada 4,2 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, kasutades sobiva suurusega süstalt, ilma viaalilt korki eemaldamata. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 1 mg bortesomiibi. Valmis süstelahus on selge ja värvitu või helekollane, lõplik pH on 4...7. Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb lahus hävitada.

Subkutaanne süste

Iga Bortezomib STADA viaal on valmis subkutaanseks süsteks. Üks ml lahust sisaldab 2,5 mg bortesomiibi. Lahus on selge ja värvitu või helekollane, pH on 4,0...6,0. Lahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, et selles ei leiduks lahustumata osakesi ega esineks värvuse muutusi. Kui lahuses esineb loetletud muutusi, tuleb lahus hävitada.

Hävitamine

Bortezomib STADA on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele tsütotoksilistele ainetele sätestatud nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

1026421

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2021

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2023